

WO03106450

**Title:**

**PHENYLAMINOPYRIMIDINES AND THEIR USE AS RHO-KINASE INHIBITORS**

**Abstract:**

The invention relates to the phenylaminopyrimidines of formula (I), wherein A, D, R<1>, R<2>, R<3> and R<4> are defined as in the description. The invention also relates to methods for producing said phenylaminopyrimidines and to their use for producing drugs for the treatment and/or the prophylaxis of diseases, especially cardiovascular diseases.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/106450 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/14**,  
401/12, 405/14, 487/04, 498/04, 471/04, 498/10, 491/10,  
A61K 31/506, A61P 9/00 // (C07D 487/04, 209/00,  
209:00) (C07D 498/04, 265/00, 209:00) (C07D 471/04,  
C04D 211/00, 209:00) (C07D 498/10, C10D 265/00,  
C07D 209:00) (C07D 491/10, 317/00, 221:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05827

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Juni 2003 (04.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 26 943.2 17. Juni 2002 (17.06.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FEURER, Achim**  
[DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).  
**BENNABI, Samir** [FR/DE]; Alsenstr. 23 A, 42103  
Wuppertal (DE). **HECKROTH, Heike** [DE/DE]; Sillerstr.  
57, 42327 Wuppertal (DE). **ERGÜDEN, Jens** [DE/DE];  
Bertold-Brecht-Str. 2, 42489 Wülfrath (DE). **SCHENKE,**  
**Thomas** [DE/DE]; Mühlenstr. 113, 51469 Bergisch Glad-  
bach (DE). **BAUSER, Markus** [DE/DE]; Claudiusweg  
3, 42115 Wuppertal (DE). **KAST, Raimund** [DE/DE];  
Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE). **STASCH,**  
**Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651  
Solingen (DE). **STAHL, Elke** [DE/DE]; Reuterstr. 124,  
51467 Bergisch Gladbach (DE). **MÜNTER, Klaus**  
[DE/DE]; Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath (DE). **LANG,**  
**Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert  
(DE). **EHMKE, Heimo** [DE/DE]; Agnes Str. 38, 22301  
Hamburg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PHENYLAMINOPYRIMIDINES AND THEIR USE AS RHO-KINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: PHENYLAMINOPYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS RHO-KINASE INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to the phenylaminopyrimidines of formula (I), wherein A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are defined as in the description. The invention also relates to methods for producing said phenylaminopyrimidines and to their use for producing drugs for the treatment and/or the prophylaxis of diseases, especially cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Phenylaminopyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstellung der Formel (I), worin A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in der Beschreibung offenbarten Bedeutungen besitzen, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.



WO 03/106450 A1



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## PHENYLAMINOPYRIMIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS RHO-KINASE INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Phenylaminopyrimidine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardio-vaskulären Erkrankungen.

Ein Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration ist ein Hauptauslöser für die Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Somlyo, A.P. und Himpens, B., *FASEB J.* 1989, 3, 2266-2276). Dies geschieht in erster Linie durch Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A<sub>2</sub>, die nach Stimulierung der Phosphatidylinositolkaskade die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirken. Die Erhöhung des intrazellulären Calciums aktiviert die MLC-Kinase (Myosin-Leichte-Ketten-Kinase), die die MLC-Untereinheiten des Myosinmoleküls phosphoryliert (Kamm, K.H. und Stull, J.T., *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.* 1985, 25, 593-603). MLC-Phosphorylierung induziert die Glattnuskelkontraktion, MLC-Dephosphorylierung nach einer Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration resultiert in der Relaxation des Gefäßes.

Neben der Calcium-abhängigen MLC-Phosphorylierung existiert noch ein weiterer zentraler aber Calcium-unabhängiger Regulationsmechanismus des Gefäßtonus. Hierbei handelt es sich um den Rho/Rho-Kinase-Signalweg (Noda, M. et al., *FEBS Lett.* 1995, 367, 246-250; Uehata, M. et al., *Nature* 1997, 389, 990-994; Fukata, Y. et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22, 32-39). Binden Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A<sub>2</sub> an ihre Rezeptoren, so führt dies zur Aktivierung der kleinen G-Proteine Rho, die dann mit der Rho-Kinase interagieren und diese aktivieren. Die aktivierte Rho-Kinase inhibiert die Myosin-Phosphatase, nachdem sie eine Untereinheit des Enzyms phosphoryliert hat. Gleichzeitig phosphoryliert Rho-Kinase MLC an der Stelle, die auch von der MLC-Kinase phosphoryliert wird. Eine Hemmung der Myosin-Phosphatase sowie der Phos-



phorylierung von MLC induziert die Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Im Gegensatz dazu führt eine Hemmung der Rho-Kinase zu einer Gefäßrelaxation. Inhibitoren der Rho-Kinase bewirken daher eine Senkung des Blutdruckes und eine Steigerung des koronaren Blutflusses.

5

Strukturell ähnliche Verbindungen sind in anderen Indikationen bzw. für andere Wirkmechanismen bekannt. So beschreiben beispielsweise US 3 478 030 und US 3 432 493 substituierte Aminopyrimidine, die den koronaren Blutfluss steigern können, dabei aber als Carboanhydrase-Inhibitoren wirken (J. Chem. Inf. Comp. Sciences 2002, 42, 94-102). Andere Pyrimidin-Derivate sind als Anti-Krebs- und Anti-HIV-Mittel (Debi, M.; Indian J. Exp. Biol. 1997, 35, 1208-1213) oder als cdk2-Inhibitoren (WO-A 01/64654) beschrieben.

10

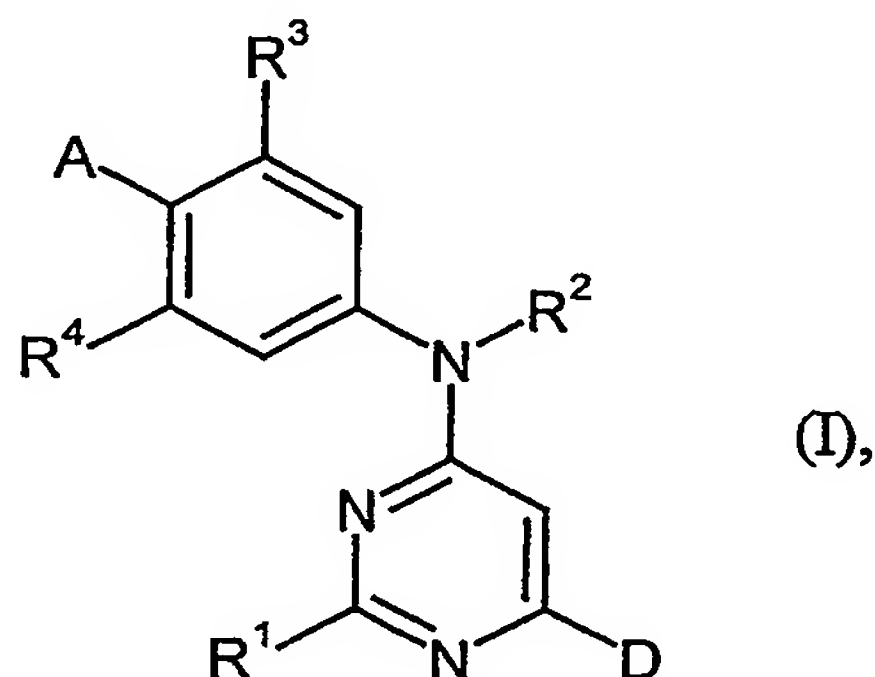
15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der Formel (I) gelöst, die als Rho-Kinase-Inhibitoren wirken.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



worin

25

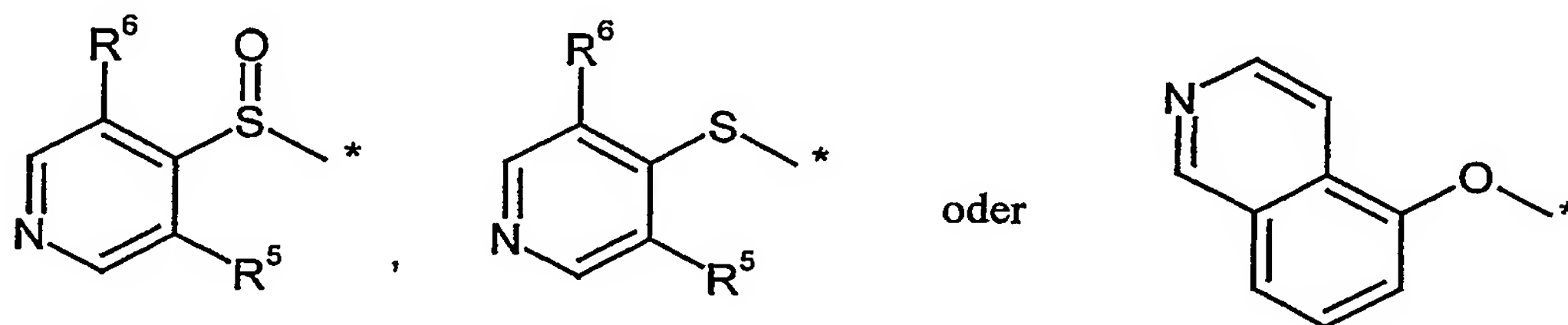
R<sup>1</sup> Amino oder Hydroxy bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Cyano, Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

5

A einen Rest



bedeutet, worin

10

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

D (1) einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von

15

Phenyl, das seinerseits durch  $(C_1-C_4)$ -Alkylcarbonylamino, Hydroxymethyl, Cyano,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxymethyl oder 1,2-Dioxymethylen substituiert ist,

20

Chinolin, Isochinolin, Indol oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 2 oder 3 Stickstoffatomen, wobei die Ringe jeweils über ein Kohlenstoffatom verknüpft sind,

25

Pyridylmethyl, 2-Oxo-2H-pyridin-1-yl, 4-Oxo-4H-pyridin-1-yl, die ihrerseits durch Fluor, Chlor oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können, und

Pyridyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist,

oder

5

(2) einen Rest \*-OR<sup>7</sup> bedeutet,

worin

10

R<sup>7</sup> Phenyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, die ihrerseits durch Hydroxy und/oder \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein können, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, Fluor, Chlor oder 1,2-Dioxymethylen substituiert sein kann,

15

3- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit einem Stickstoffatom, das durch Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl substituiert sein kann,

20

5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Stickstoffatomen,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, die ihrerseits durch Hydroxy oder \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein können,

25

Thienyl, Furyl, Pyridylmethyl, Naphthyl oder Benzyl bedeutet,

worin

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, bedeuten oder

5  $R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe N-H oder N- $(C_1-C_4)$ -Alkyl im Ring aufweisen kann,

10 oder

(3) einen Rest  $*-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,

worin

15

$R^{10}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet und

20

$R^{11}$  einen Rest  $*(CH_2)_x$ -Phenyl, wobei Phenyl bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann, oder  $*(CH_2)_y$ -E bedeutet,

worin

25

x 1, 2 oder 3 bedeutet,

y 0, 1, 2 oder 3 bedeutet und

30

E Pyrrolidin oder Piperidin, die ihrerseits durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können, oder Pyridyl, das bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

5                     $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden  
sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch  
\*-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Hetero-  
cyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das  
seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
Alkoxy, durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiertes  
10                    (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

worin

15                     $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl  
oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl bedeuten

oder

20                     $R^{12}$  und  $R^{13}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie  
gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus  
bilden,

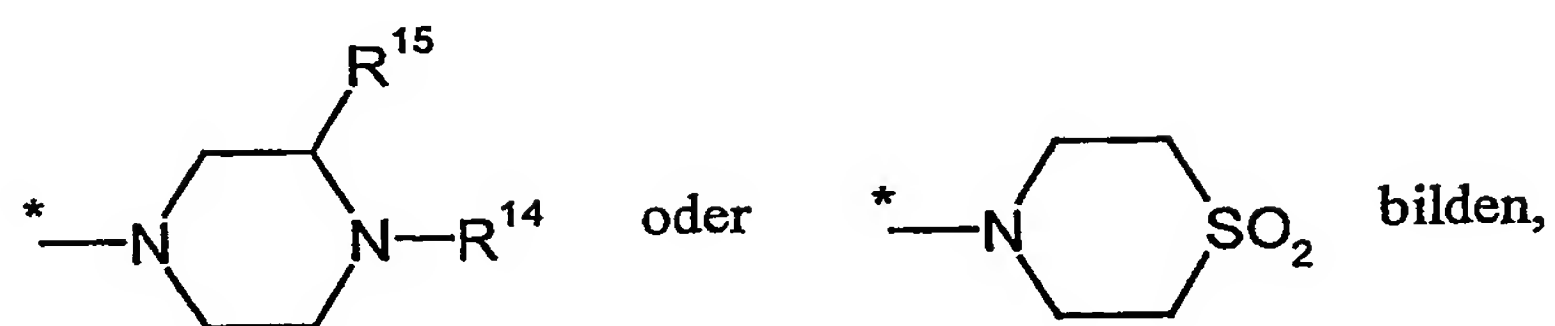
oder

25                     $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden  
sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus  
bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei  
weitere Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O im Ring  
aufweisen kann und der durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-  
30                    carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden  
sind, einen Rest

5



worin

10

$R^{14}$  (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, oder  
\*-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-G bedeutet,

worin

15

z 0 oder 1 bedeutet und

G (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Pyridyl, gegebenenfalls  
durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy sub-  
stituiertes Phenyl, Tetrahydrofuran oder 1,3-  
Dioxolan bedeutet,

20

und

25

$R^{15}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungs-

mittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders  
5 spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkanoyl, Alkylcarbonylamino, Alkoxy-  
carbonyl und Alkoxymethyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkyl-  
rest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlen-  
10 stoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-  
propoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 Alkanoyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxy-  
carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxy-  
20 carbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Alkoxycarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonylamino,  
Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino, Isopropoxycarbonylamino, tert.-  
Butoxycarbonylamino, n-Pentoxycarbonylamino und n-Hexoxycarbonylamino.

25 Alkenyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit in der Regel 1 bis  
6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit  
2 bis 4, besonders bevorzugt mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und  
vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl und n-But-2-en-1-yl.

30

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

5 Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

10

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 12, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt  
15 oder teilweise ungesättigt sein. Im Fall von polycyclischen, beispielsweise bicyclischen Resten kann ein Ring aromatisch sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Piperidiny, Morpholiny, Perhydroazepiny.

20

Ein Symbol \* an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden  
25 substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

30

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

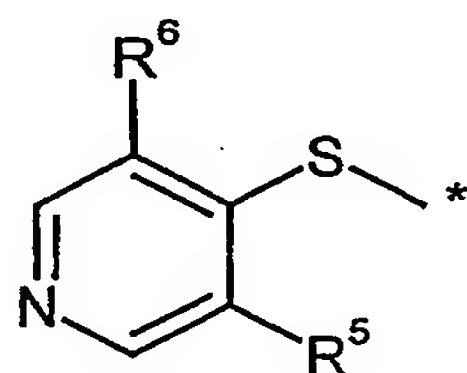
R<sup>1</sup> Amino bedeutet,

R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet,

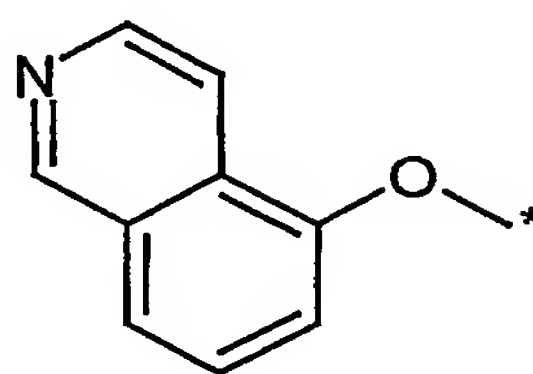
5

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

A einen Rest



oder



bedeutet,

10

worin

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff bedeuten,

15 D (1) einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von

Phenyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbonylamino, Hydroxymethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxymethyl oder 1,2-Dioxymethylen substituiert ist,

20

Chinolin, Indol oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 2 oder 3 Stickstoffatomen, wobei die Ringe jeweils über ein Kohlenstoffatom verknüpft sind,

Pyridylmethyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

25

und

Pyridyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist,

oder

5 (2) einen Rest \*-OR<sup>7</sup> bedeutet,

worin

10 R<sup>7</sup> Phenyl, das durch Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy  
oder 1,2-Dioxymethylen substituiert sein kann,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, die ihrerseits durch  
Hydroxy oder \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein können,

15 Naphthyl oder Benzyl bedeutet,

worin

20 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
Alkyl bedeuten

oder

25 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie  
gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus  
bilden, der noch ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe  
N-H oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl im Ring aufweisen kann,

oder

30

(3) einen Rest \*-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

$R^{10}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet und

$R^{11}$  einen Rest  $^{*}-(CH_2)_x$ -Phenyl, wobei Phenyl bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, oder  $^{*}-(CH_2)_y$ -E bedeutet,

worin

x 1 oder 2 bedeutet,

y 0, 1 oder 2 bedeutet und

E Pyrrolidin oder Piperidin, die ihrerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, oder Pyridyl, das bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch  $^{*}-NR^{12}R^{13}$ , 1,1-Dioxymethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxymethyl substituiert ist,

worin



- 14 -

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl bedeuten oder

5  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

oder

10

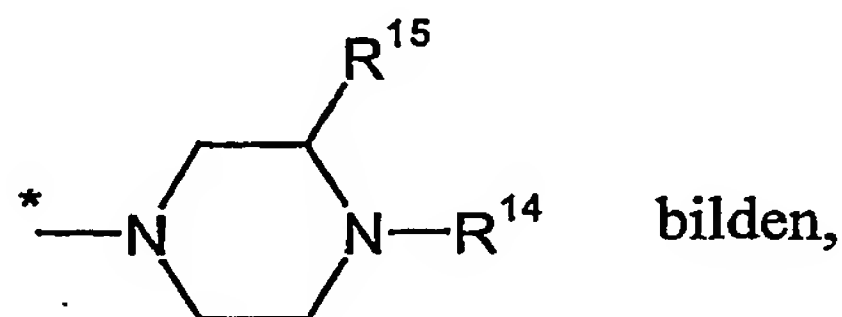
$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-carbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

15

oder

20

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest



worin

25

$R^{14}$   $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl oder Tetrahydrofuran-2-yl-methyl bedeutet,

und

$R^{15}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

5

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

10

worin

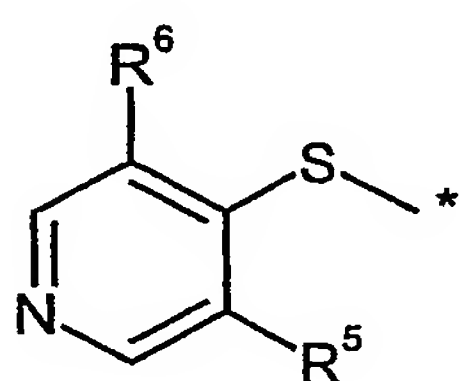
$R^1$  Amino bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

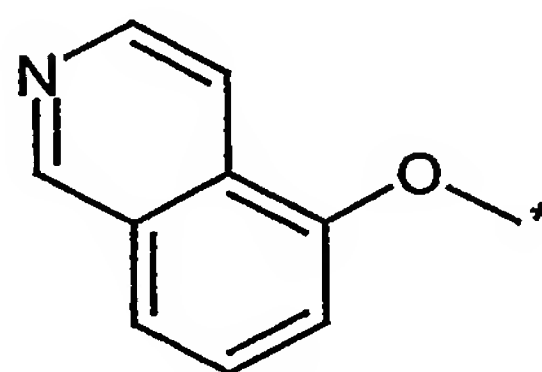
15

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

A einen Rest



oder



20

bedeutet,

worin

$R^5$  und  $R^6$  Wasserstoff bedeuten,

25

D (1) einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von

Chinolin, Indol, Pyrazin, Pyridazin und Triazin, wobei die Ringe jeweils über ein Kohlenstoffatom verknüpft sind,

oder

5

(2) einen Rest  $*-OR^7$  bedeutet,

worin

10

$R^7$  Phenyl, das durch Fluor, Chlor,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder 1,2-Dioxymethylen substituiert sein kann,

$(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, die ihrerseits durch Hydroxy oder  $*-NR^8R^9$  substituiert sein können, bedeutet,

15

worin

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten

20

oder

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin- oder Piperazinring bilden, wobei das zweite Stickstoffatom des Piperazinringes durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann,

25

oder

30

(3) einen Rest  $*-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,

worin

$R^{10}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet und

5  $R^{11}$  einen Rest  $^{*}-(CH_2)_y-E$  bedeutet,

worin

10  $y$  0 oder 1 bedeutet und

$E$  Pyrrolidin oder Pyridyl, die ihrerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, bedeutet,

oder

15

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidinring bilden, die durch  $^{*}-NR^{12}R^{13}$ , 1,1-Dioxymethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxymethyl substituiert ist,

20

worin

25

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl bedeuten

oder

30

- 18 -

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

5 oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

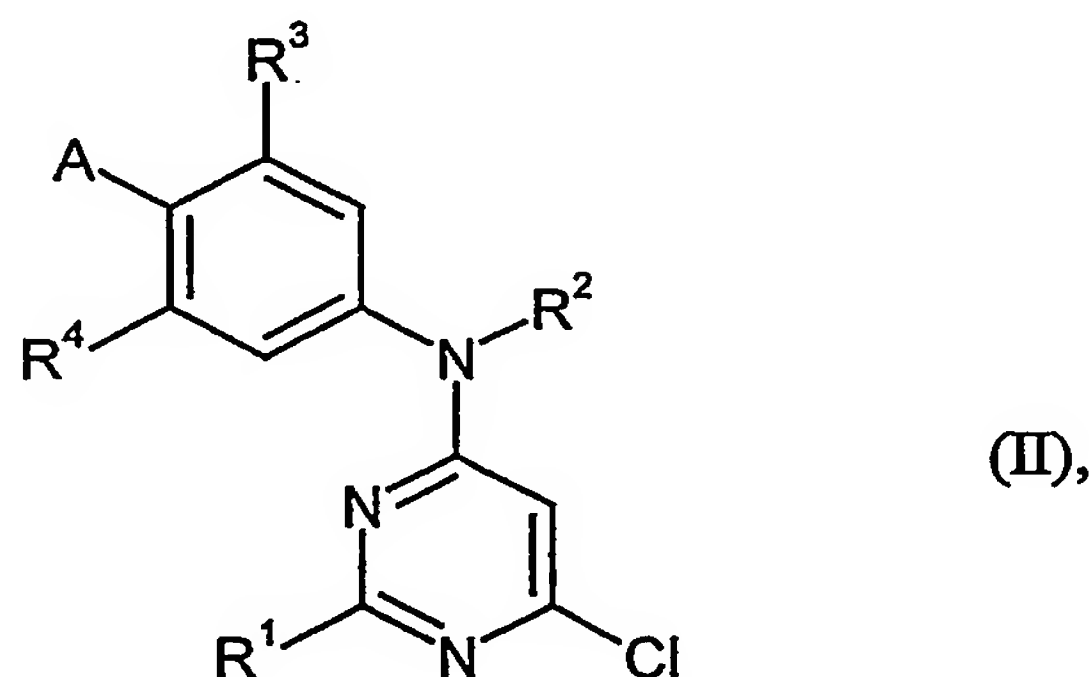
15

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

20

[A] Verbindungen der Formel (II)



25 worin

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)

5



worin

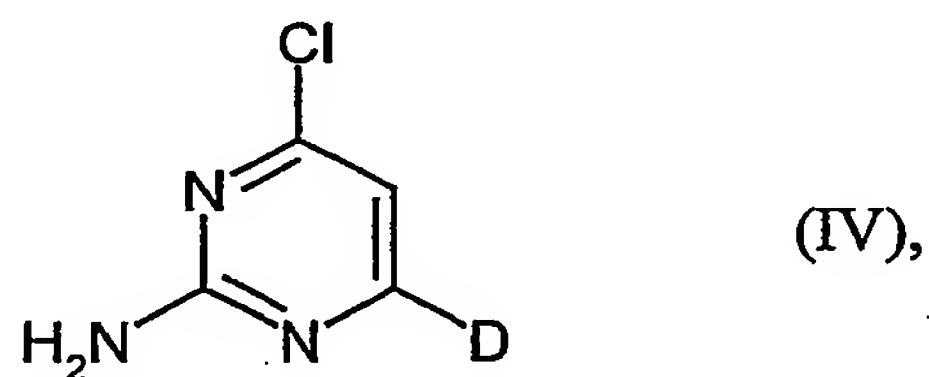
D die oben angegebene Bedeutung aufweist und

10

X<sup>1</sup> für Wasserstoff oder \*-B(OH)<sub>2</sub> steht,

oder

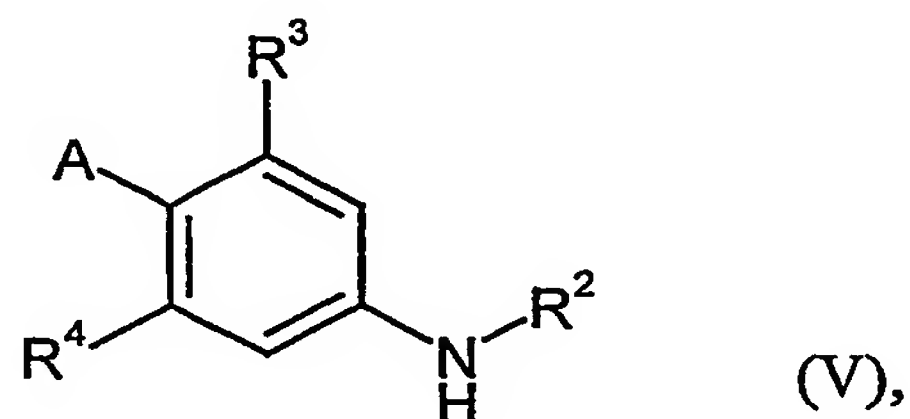
15 [B] Verbindungen der Formel (IV)



worin

20 D die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der Formel (V)





worin

A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Im Verfahrensschritt [ A ] für den Fall, dass X<sup>1</sup> für Wasserstoff steht, erfolgt die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln oder in Substanz, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Rückfluss der  
10 Lösungsmittel oder in der Schmelze bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, N-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder andere Lösungs-  
15 mittel wie Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Ethanol oder Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.  
20

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass X<sup>1</sup> für \*-B(OH)<sub>2</sub> steht, erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck.  
25

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls N-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder  
30 cyclische Lactame wie N-Methylpyrrolidon. Die Lösungsmittel finden gegebenenfalls

unter Zusatz von Ethanol Verwendung. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid, 1,2-Dimethoxyethan und Toluol/Ethanol.

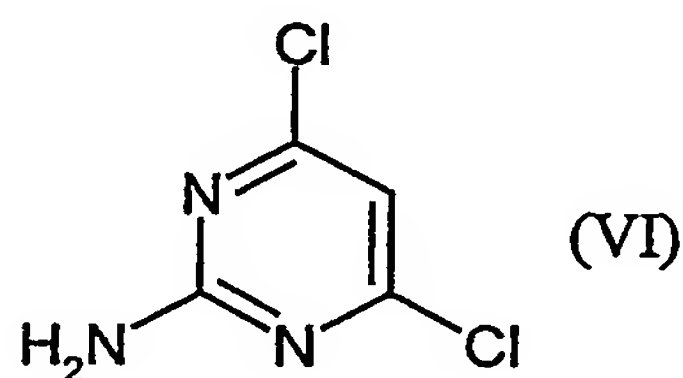
5 Als Übergangsmetallkatalysatoren werden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium-(II)-verbindungen, insbesondere Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) verwendet.

10 Als Basen werden Kalium-tert.-butylat, oder Alkalihydroxide oder -salze wie Kaliumacetat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen, bevorzugt.

15 Im Verfahrensschritt [B] erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) in konzentrierter Salzsäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck. Bei dieser Umsetzung kann die Amino-Gruppe am Pyrimidin gegebenenfalls zur Hydroxy-Gruppe hydrolysiert werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) aus Verfahrensschritt [A] setzt man Verbindungen der Formel (V) mit der Verbindung der Formel (VI)

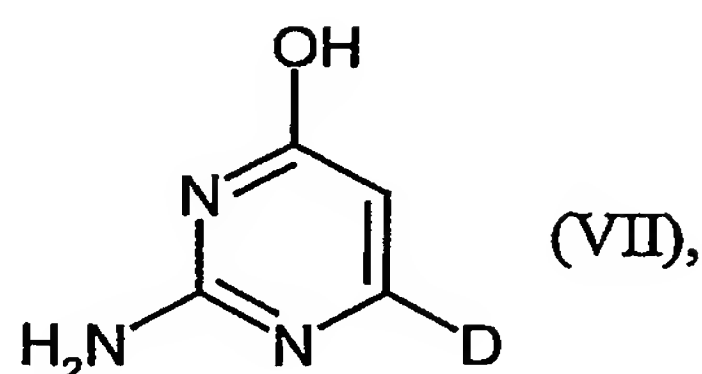
20



unter Reaktionsbedingungen, wie für den Verfahrensschritt [B] beschrieben, um.

25 Bei dieser Umsetzung kann die Amino-Gruppe am Pyrimidin gegebenenfalls zur entsprechenden Hydroxy-Gruppe hydrolysiert werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) aus Verfahrensschritt [B] setzt man Verbindungen der Formel (VII)



5      worin

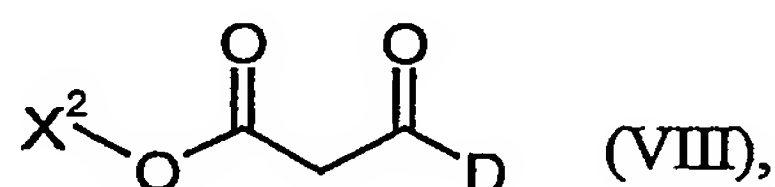
D      die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Phosphorylchlorid in N,N-Dimethylanilin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck um.

In einer anderen Verfahrensvariante setzt man zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) Verbindungen der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (III) unter Reaktionsbedingungen, wie für den Verfahrensschritt [A] beschrieben, um.

15

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VII) setzt man Verbindungen der Formel (VIII)



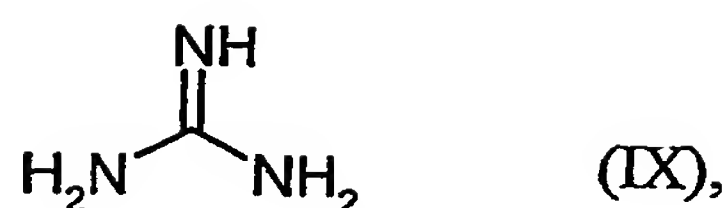
20      worin

D      die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X<sup>2</sup>      für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl, steht,

25

mit der Verbindung der Formel (IX)



um.

- 5 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) und (IX) erfolgt zunächst mit konzentrierter Salzsäure in Ethanol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, und anschließend mit wässriger Natronlauge, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

10

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (Va) aus Verfahrensschritt [B], in welcher  $\text{R}^2$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht, setzt man Verbindungen der Formel (Vb), in welcher  $\text{R}^2$  für Wasserstoff steht,

- 15 mit Verbindungen der Formel (X)



worin

- 20  $\text{R}^2$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl und

$\text{X}^4$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

um.

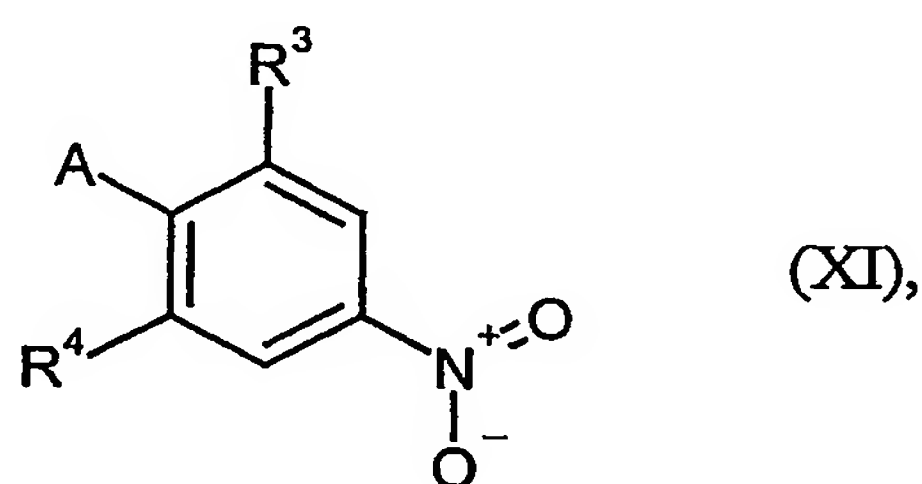
25

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, DBU, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (Vb) aus Verfahrensschritt [B], in welcher  $R^2$  für Wasserstoff steht, setzt man Verbindungen der Formel (XI),



20 worin

$A$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Reduktionsmitteln um.

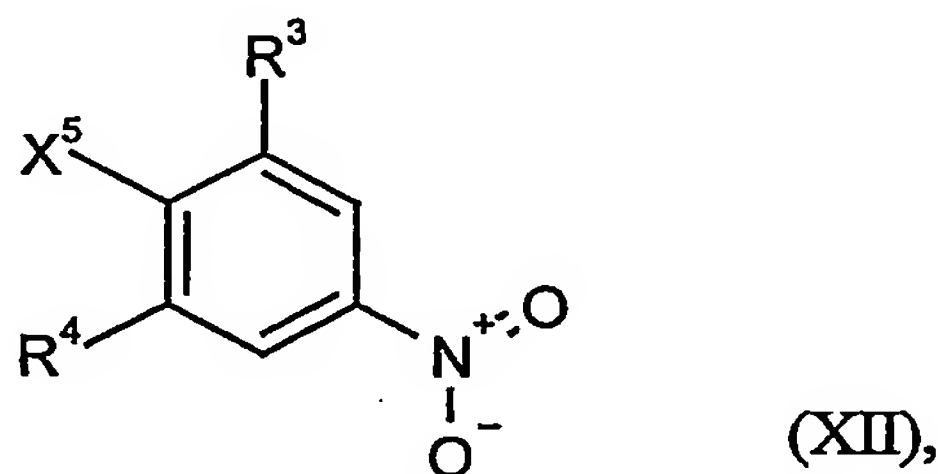
25

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Hydrazinhydrat, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

- 5 Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Platinoxid auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrazinhydrat oder Platinoxid auf Aktivkohle und Wasserstoff.
- 10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 2-Ethylhexanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere
- 15 Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol, n-Butanol oder 2-Ethylhexanol.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XI) setzt man Verbindungen der Formel (XII),

20



worin

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen und

25

X<sup>5</sup> für Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, steht,



mit Verbindungen der Formel (XIII)

A-H (XIII),

5        worin

A        die oben angegebene Bedeutung aufweist,

um.

10

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan.

20

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithiumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

25

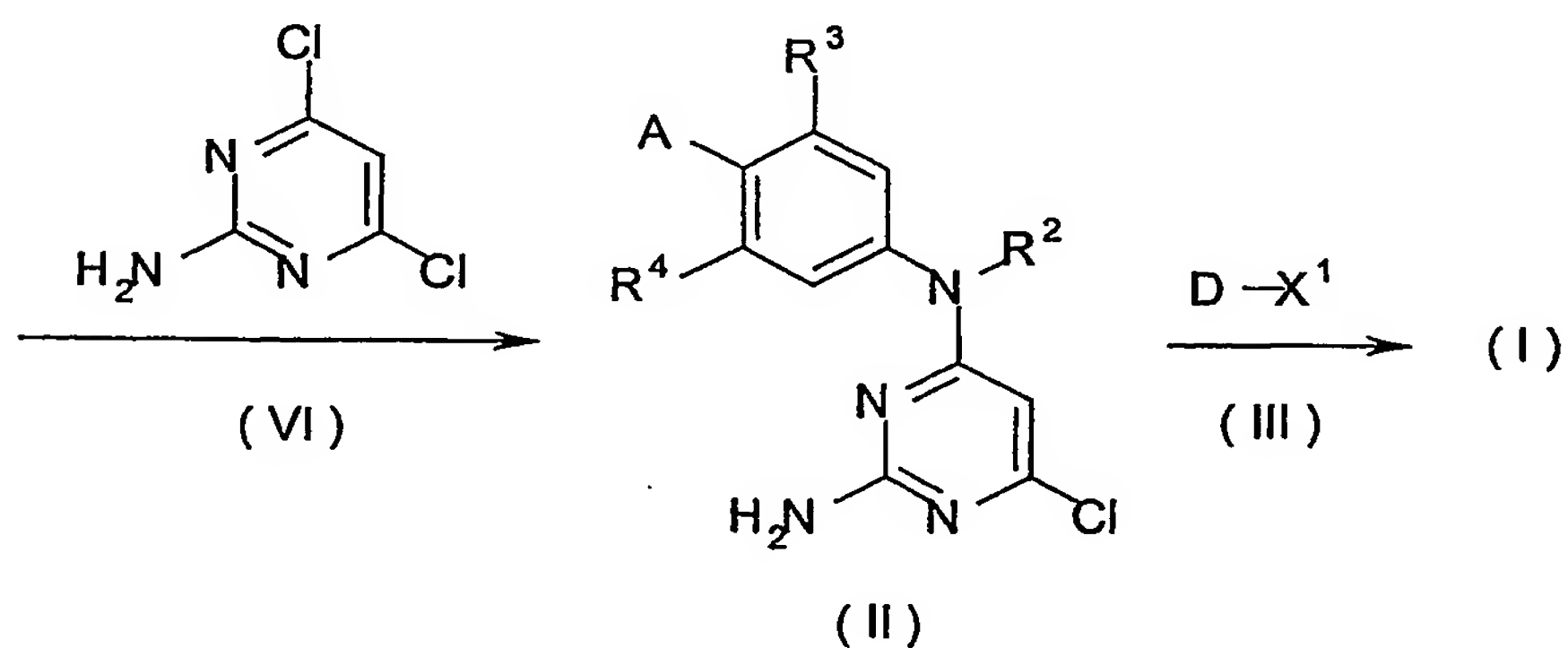
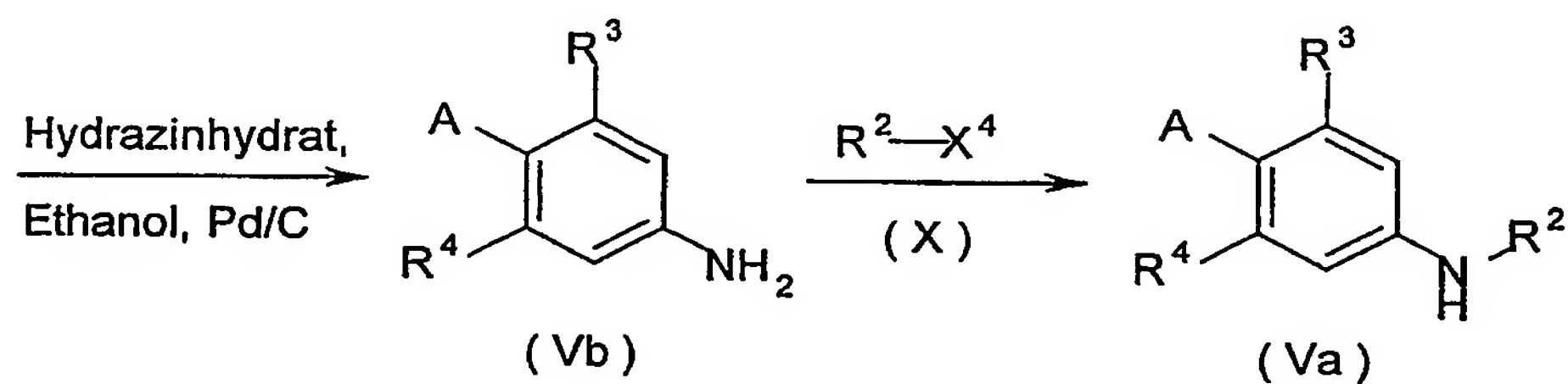
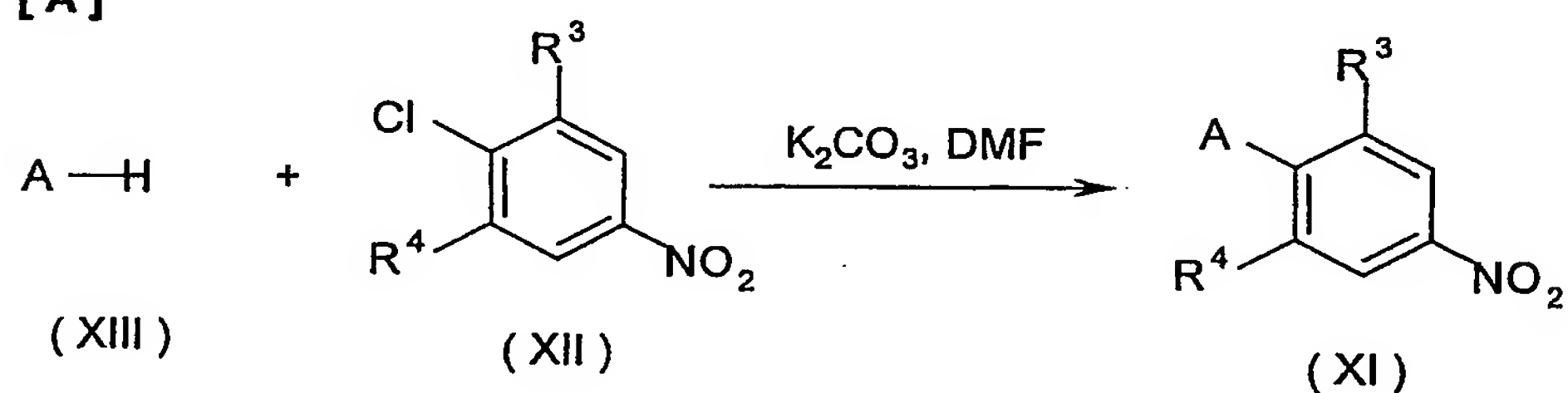
30

Die Verbindungen der Formel (III), (VI), (VIII), (IX), (X), (XII) und (XIII) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

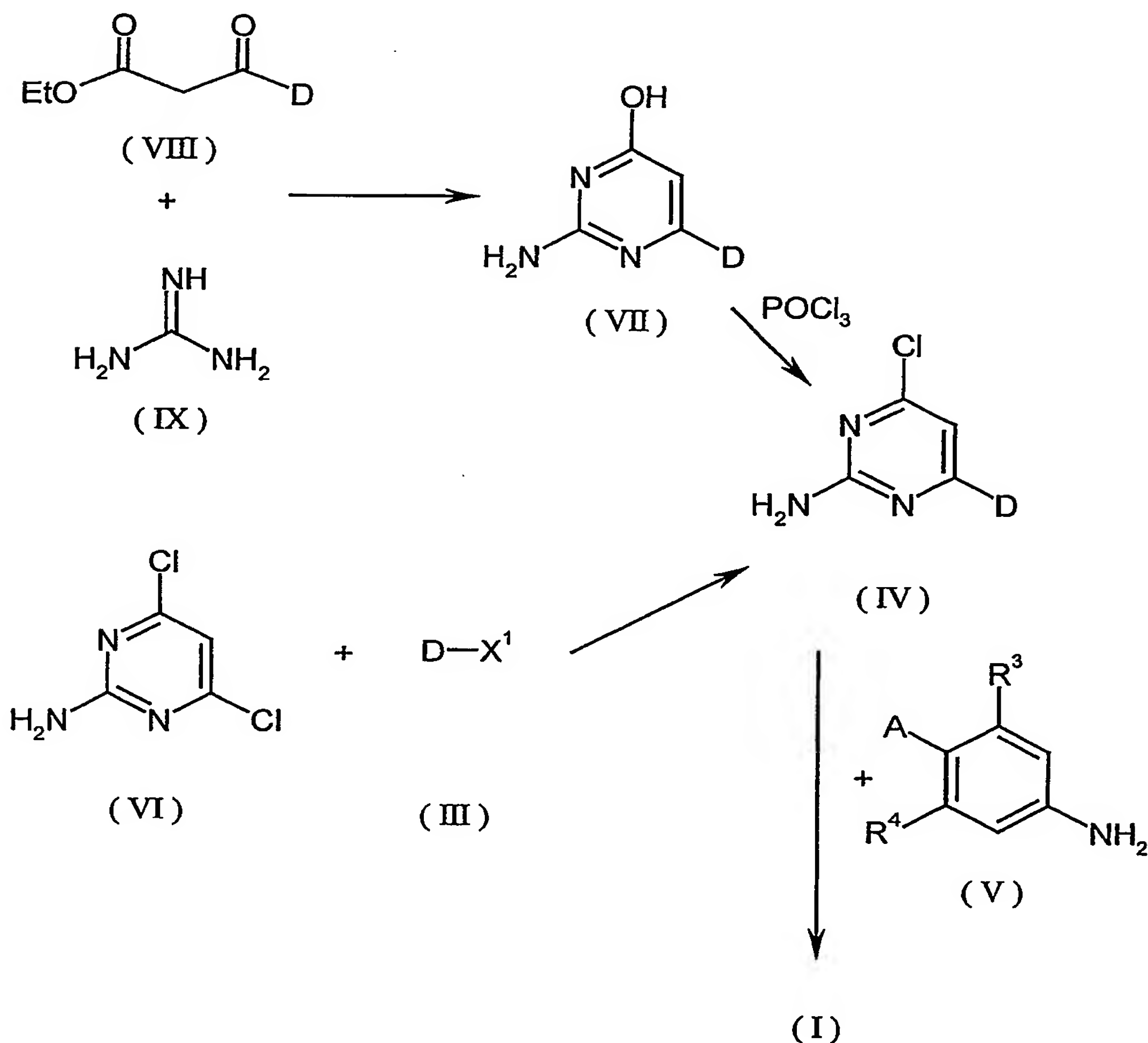
Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich beispielsweise durch Umsetzung mit Oxidationsmitteln weiter derivatisieren.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheschemata verdeutlicht werden.

[A]



[ B ]



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als Rho-Kinase-Inhibitoren erklären.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen ein-

gesetzt werden zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Verbindungen der Formel (I) sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Subarachnoidalblutungen, Verhinderung von Restenosen wie beispielsweise nach Thrombolysetherapien, percutanen transluminalen Angioplastien (PTA), percutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen, COPD und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel (I) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen, insbesondere von Tumoren eingesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst die Definition von Tumoren sowohl benigne, wie auch maligne Tumore und damit beispielsweise auch benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien, wie auch Neoplasien mit Metastasenbildung. Weitere Beispiele für Tumore sind Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Tumore der blutbildenden Organe, Tumore des Nervengewebes z.B. des Gehirns oder Tumore von Hautzellen. Bei der Tumorbildung kommt es zur unkontrollierten oder unzureichend kontrollierten Zellteilung. Der Tumor kann örtlich begrenzt sein, er kann aber auch das umliegende Gewebe infiltrieren und sich dann durch das lymphatische System oder durch den Blutstrom an einem neuen Ort festsetzen. Somit gibt es primäre und sekundäre Tumore. Primäre Tumore sind ursprünglich in dem Organ entstanden, in dem sie gefunden werden. Sekundäre Tumore haben sich durch

Metastasenbildung in einem anderen Organ festgesetzt und sich dann an ihrem neuen Ort ausgebreitet.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten,  
15 sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als  
20 Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

25 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikations-  
5 formen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual  
10 oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikations-  
15 formen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthe-  
20 tische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als  
25 vorteilhaft erwiesen, den erfindungsgemäßen Wirkstoff in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den erfindungsgemäßen Wirkstoff vor-  
zugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körper-  
30 gewicht.

- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen
- 5 ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.
- 10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.



**A. Beispiele****Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran



**HPLC-, LCMS- und GCMS-Methoden:****Methode 1 (HPLC):**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A=5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, B=Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion UV 210 nm.

**Methode 2 (HPLC):**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A=5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, B=Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 9 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion UV 210 nm.

**Methode 3 (HPLC):**

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000,AS3000,UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g 35 %ige Salzsäure, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 % A → 2.5 min 95 % A → 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

**Methode 4 (LCMS):**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A → 4.0 min 90 % A → 6.0min 90 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25

**Methode 5 (LCMS):**

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A → 4.0 min 90 % A → 6.0 min 90 % A; 5 Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 6 (LCMS):**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % 10 Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % B → 3.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 7 (LCMS):**

15 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 8 (LCMS):**

20 Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25

**Methode 9 (GCMS):**

Säule: HP-5 30 m x 320 µm x 0.25 µm (Filmdicke); Trägergas: Helium; Temperaturgradient: 14°C/min bis 300°C, dann 1 min konst. 300°C; Fluss: 1.5 ml/min; Anfangstemperatur: 60°C; Anfangszeit: 2 min; Frontinjektor-Temp.: 30 250°C.

**Methode 10 (HPLC):**

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1, 3.5 µm;  
Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 %  
Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 5.0 min 10 % B → 6.0 min 10 % B;  
5 Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 11 (chirale HPLC):**

Säule: chirale stationäre Phase, basierend auf dem optisch aktiven Monomer N-  
Methacrylacyl-L-leucin-dicyclopropylmethylanid; Eluent A: iso-Hexan, Eluent B:  
10 Essigsäureethylester; Gradient: A:B → 20:80; Fluss: 15 ml/min.

**Methode 12 (LCMS):**

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-  
SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50 %ige  
15 Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0  
min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min  
10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode 13 (LCMS):**

20 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule:  
Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 %  
Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B  
→ 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0  
min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210  
25 nm.

**Methode 14 (LCMS):**

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule:  
UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50 %ige  
30 Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0

min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

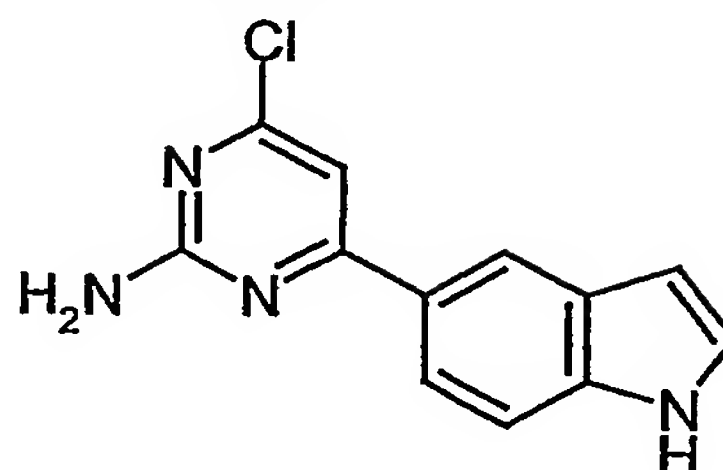
**Methode 15 (LCMS):**

- 5     Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 50 °C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

## Ausgangsverbindungen

### Beispiel I

#### 4-Chlor-6-(1H-indol-5-yl)-2-pyrimidinamin



5

380 mg (2.33 mmol) 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin werden in 20 ml Toluol und 10 ml Ethanol suspendiert und mit 80 mg (0.07 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden  
10 450 mg (2.80 mmol) 5-Indolboronsäure und 3.90 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Man lässt 20 Stunden bei 120°C rühren. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit 1N Salzsäure neutral gestellt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60  
15 chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan → Cyclohexan-Ethylacetat 1:1).

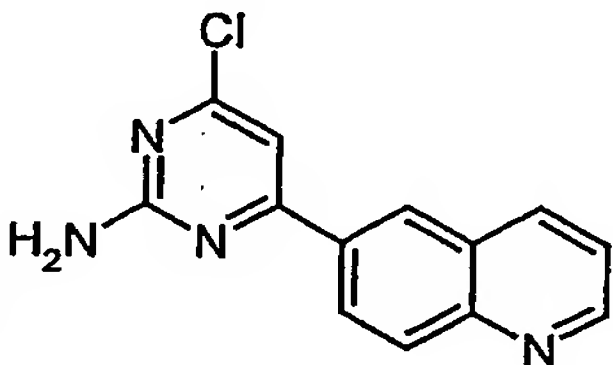
Man erhält 32 mg (4 % d. Th.) Produkt.

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.47 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.98 (s, 1H), 11.13 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 245 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.12 min

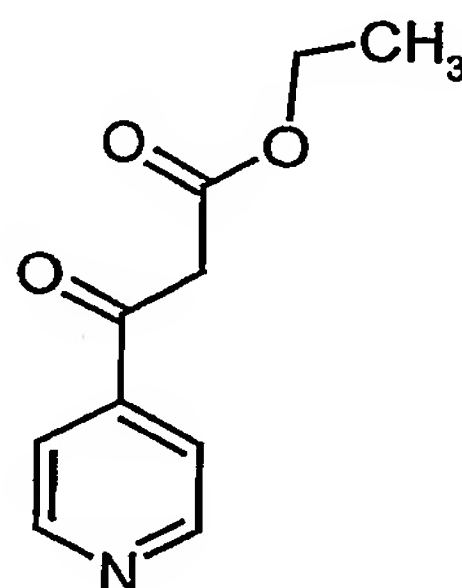
25 Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel I beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
II		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7.24 (br.s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.45 (dt, 2H), 8.77 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H) MS (ESIpos): m/z = 257 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.54 min

**Beispiel III**

3-Oxo-3-(4-pyridinyl)propansäureethylester

5



10

15

25 g (203 mmol) Isonicotinsäure, 35.12 g (243.7 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,6-dion und 49.6 g (406 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 300 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Es wird eine 1N Lösung von 46.1 g (223.4 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid in Dichlormethan zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung aus 96.6 g (507.7 mmol) p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 300 ml Ethanol versetzt und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Ethanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 1000 ml Ethylacetat und 900 ml Wasser

aufgenommen und in der Hitze gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 600 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan-Methanol 10:1  
5 filtriert. Da die wässrige Phase noch Produkt enthält, wird diese mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan-Methanol 10:1 filtriert.

Insgesamt erhält man 25.9 g (42 % d. Th.) Produkt.

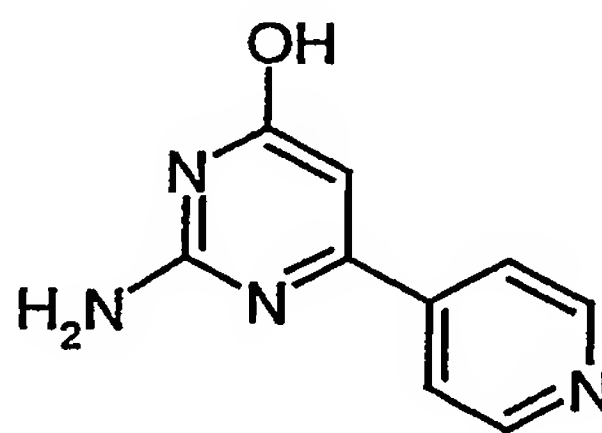
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.17 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.82 (dd, 2H), 8.83 (dd, 2H)

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 2.40 min

MS (ESIpos): m/z = 194 (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel IV

2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinol



20 25 g (81.52 mmol) der Verbindung aus Beispiel III und 13.22 g (73.37 mmol) Guanidiniumcarbonat werden in 250 ml Ethanol gelöst, mit konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und im Hochvakuum ge-  
25 trocknet. Der Feststoff wird mit 250 ml 1N Natriumhydroxidlösung versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter

Essigsäure sauer gestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 12.52 g (82 % d. Th.) Produkt.

5

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 6.23 (s, 1H), 6.89 (br.s, 2H), 7.86 (dd, 2H), 8.64 (dd, 2H), 11.65 (br.s, 1H).

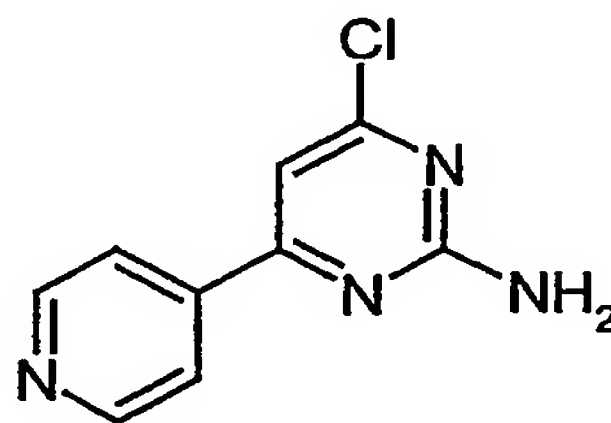
LC-MS (Methode 4):  $R_t$  = 0.30 min

MS (ESIpos):  $m/z$  = 189 ( $M+H$ ) $^+$

10

### Beispiel V

4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin



15

10.4 g (55.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 28.33 ml (303.95 mmol) Phosphorylchlorid gelöst. Es werden 0.88 g (7.18 mmol) N,N-Dimethylanilin langsam zugetropft und eine Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abrotiert. Der Rückstand wird mit Wasser-Dichlormethan 9:1 versetzt und für 5 Minuten aufgekocht. Dann wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, das Produkt abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

20

25 Es werden 5.9 g (49 % d. Th.) Produkt erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.31$  (br.s, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.00 (dd, 2H), 8.74 (dd, 2H)

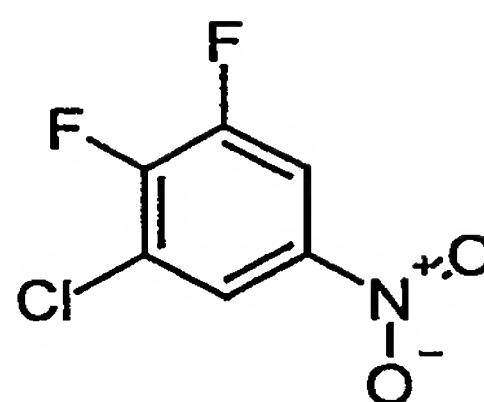
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 1.08$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 207$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

5

### Beispiel VI

1-Chlor-2,3- difluor-5-nitrobenzol



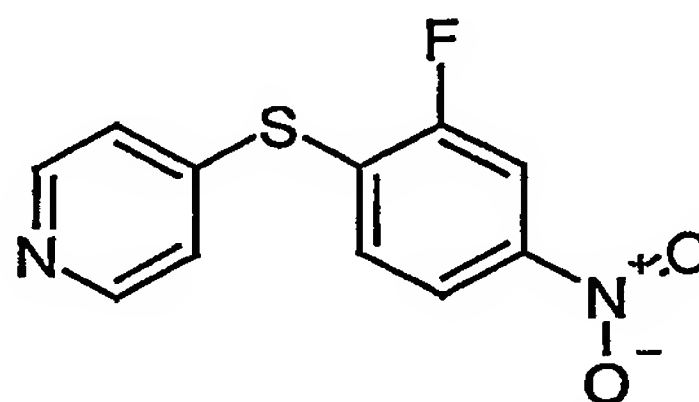
10

Die Verbindung ist zugänglich durch Oxidation des in JP 05059067 beschriebenen 3-Chlor-4,5-difluoranilins mit Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure gemäß einem Verfahren, das zur Herstellung analoger Derivate beschrieben ist in Heaton, A. et al., J. Fluorine Chem. 1997, 81 (2), 133-138 und Krapcho, A. P. et al., J. Org. Chem. 1990, 55 (21), 5662-5664.

15

### Beispiel VII

4-[(2-Fluor-4-nitrophenyl)sulfanyl]pyridin



20

21 g (188.9 mmol) 4-Mercaptopyridin, 30.05 g (188.9 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 60.05 g (434.5 mmol) Kaliumcarbonat werden in Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 500 ml

5 Ethylacetat und 300 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird fünfmal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird über eine MPLC gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat-Cyclohexan 1:1)

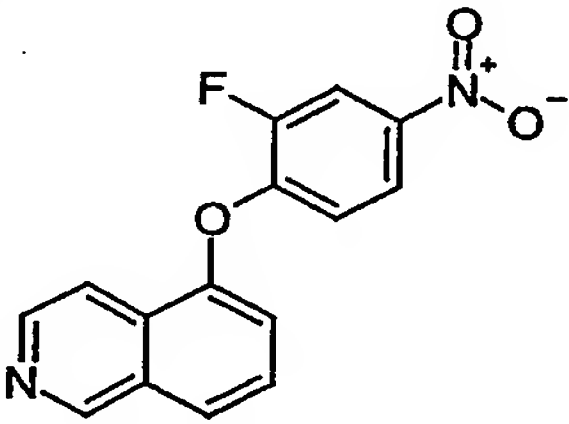
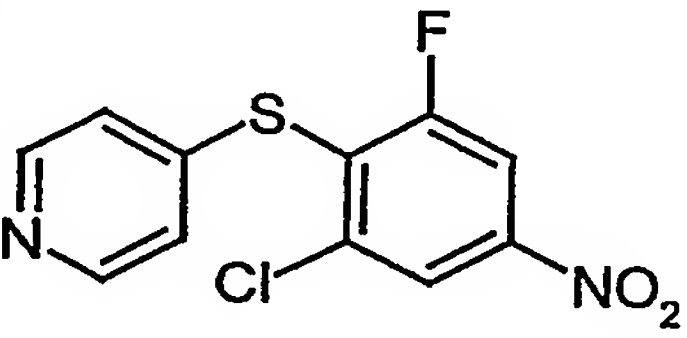
Es werden 37.3 g (79 % d. Th.) Produkt erhalten.

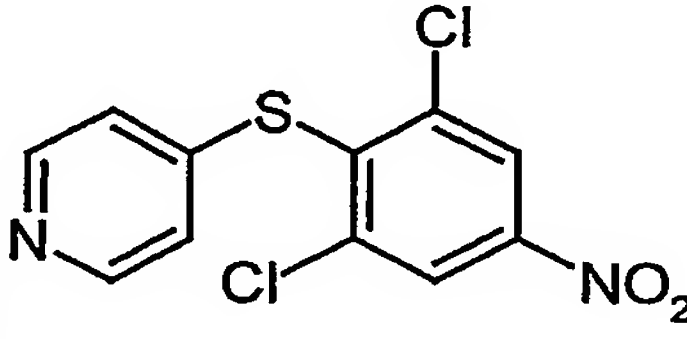
10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.28$  (dd, 2H), 7.79 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.50 (dd, 2H)

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.68$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 251$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

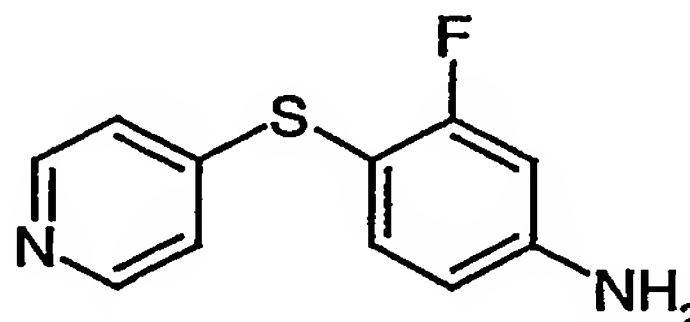
15 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel VII beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Mercapto- bzw. Hydroxyheterocyclen und deren entsprechenden 4-Fluor- bzw. 4-Chlornitrobenzol-Derivaten hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
VIII		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta = 7.14$ (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.08 (t, 2H), 8.43 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.46 (s, 1H) HPLC (Methode 1): $R_t = 3.80$ min
IX		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta = 7.15$ (dd, 2H), 8.37 (dd, 1H), 8.41- 8.45 (m, 3H) HPLC (Methode 1 ): $R_t = 3.77$ min MS (CIpos): $m/z = 302$ ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
X		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 7.07 (dd, 2H), 8.41 (dd, 2H), 8.54 (s, 2H) HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.92 min MS (ESIpos): m/z = 301 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel XI**

3-Fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)anilin



5

37 g (147.9 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII werden in 1000 ml Ethanol gelöst und mit 143.86 ml (2.95 mol) Hydrazinhydrat und 4 g Palladium auf Kohle versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz über Kieselgel abgesaugt und mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit Diethylether aufgeschlämmt und abgesaugt. Anschließend wird der Niederschlag mit Wasser aufgeschlämmt und abgesaugt. Es wird noch zweimal mit wenig Wasser nachgewaschen.

15

Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 27.3 g (84 % d. Th.) Produkt.

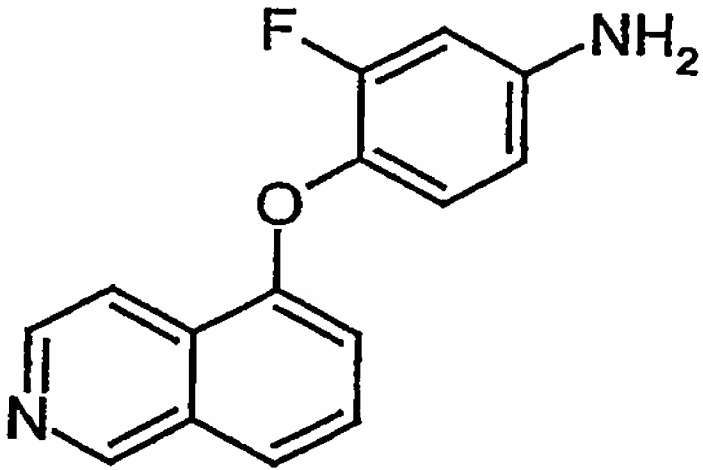
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.02 (br.s, 2H), 6.49-6.54 (m, 2H), 6.93 (dd, 2H), 7.23 (t, 1H), 8.32 (dd, 2H)

20

LC-MS (Methode 4): R<sub>t</sub> = 0.96 min

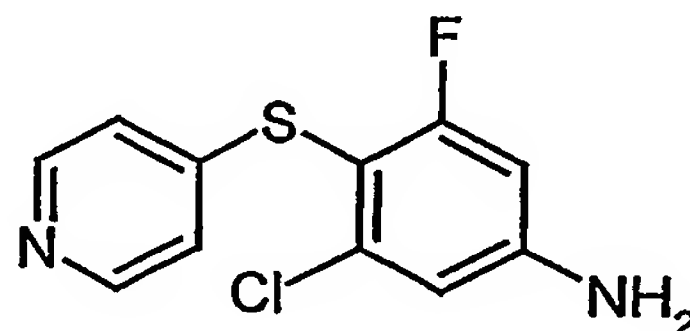
MS (ESIpos): m/z = 221 (M+H)<sup>+</sup>

Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel XI beschriebenen Vorschrift aus der Verbindung aus Beispiel VIII hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
<b>XII</b>		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 5.46 (br.s, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.35 (s, 1H) LC-MS (Methode 4): R <sub>t</sub> = 1.95 min MS (ESIpos): m/z = 255 (M+H) <sup>+</sup>

### 5 Beispiel XIII

3-Chlor-5-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)anilin



10 3.19 g (11.205 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX werden in 200 ml Ethanol gelöst. Anschließend werden 638 mg (2.81 mmol) Platin(IV)oxid hinzugefügt und der Ansatz wird 2 Stunden bei RT und Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt und gut mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt.

15

Es werden 2.755 g (81 % d. Th.) Produkt erhalten.

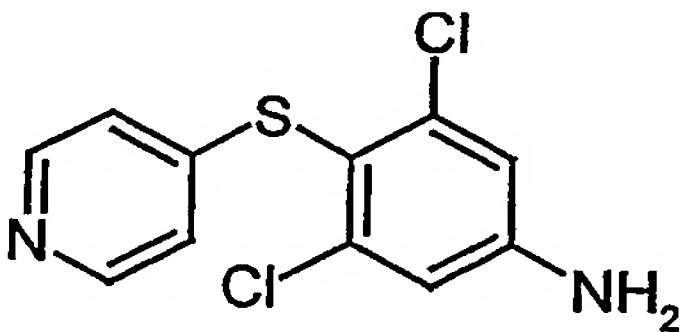
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.37 (s, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 6.93 (dd, 2H), 8.34 (dd, 2H)

20 HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 3.68 min

MS (ESIpos):  $m/z = 255 (M+H)^+$

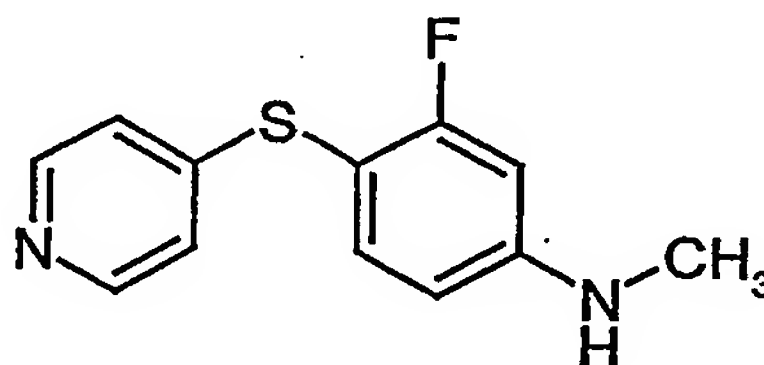
Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel XIII beschriebenen Vorschrift aus der Verbindung aus Beispiel X hergestellt werden.

5

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
XIV		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta =$ 6.32 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.90 (dd, 2H), 8.33 (dd, 2H). HPLC (Methode 1): $R_t = 3.80$ min MS (ESIpos): $m/z = 270.9 (M+H)^+$

#### Beispiel XV

3-Fluor-N-methyl-4-(4-pyridinylsulfanyl)anilin



10

15

20

440.5 mg (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 2 ml einer 21 %igen Natriummethanolatlösung versetzt. Es werden 84 mg (2.8 mmol) Paraformaldehyd zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 75.7 mg (2 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 1M Kaliumhydroxidlösung vorsichtig hydrolysiert. Nachdem keine Reaktion mehr zu erkennen ist, wird der anfallende Feststoff abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen. Der feste Rückstand wird in Diethylether gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Es werden 387 mg (83 % d. Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 2.73 (d, 3H), 6.45-6.52 (m, 2H), 6.59-6.69 (m, 1H), 6.92 (dd, 2H), 7.29 (t, 1H), 8.32 (dd, 2H)

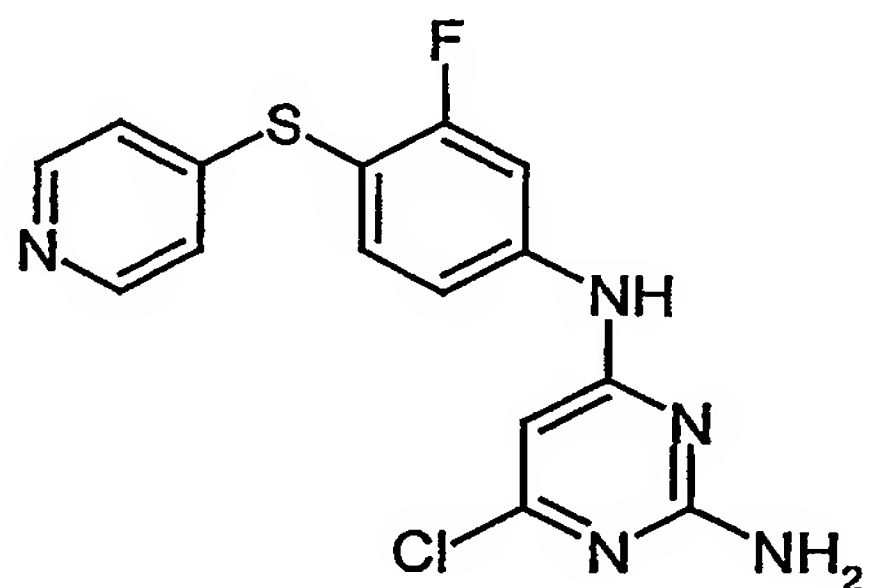
5 LC-MS (Methode 4):  $R_t$  = 2.35 min

MS (ESIpos):  $m/z$  = 235 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

### Beispiel XVI

N-(2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)-N-[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl]amin

10



2.98 g (18.16 mmol) 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin werden in 300 ml Wasser suspendiert und dann mit 4 g (18.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI und 1.82 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Über Nacht wird bei 100°C gerührt. Zur Aufarbeitung lässt man die Reaktionslösung abkühlen und stellt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung basisch. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet.

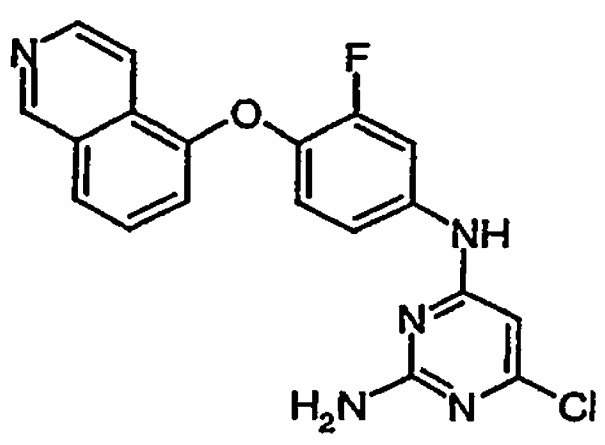
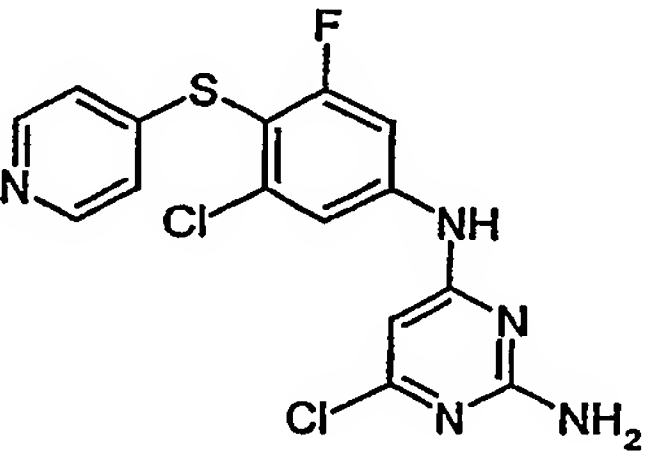
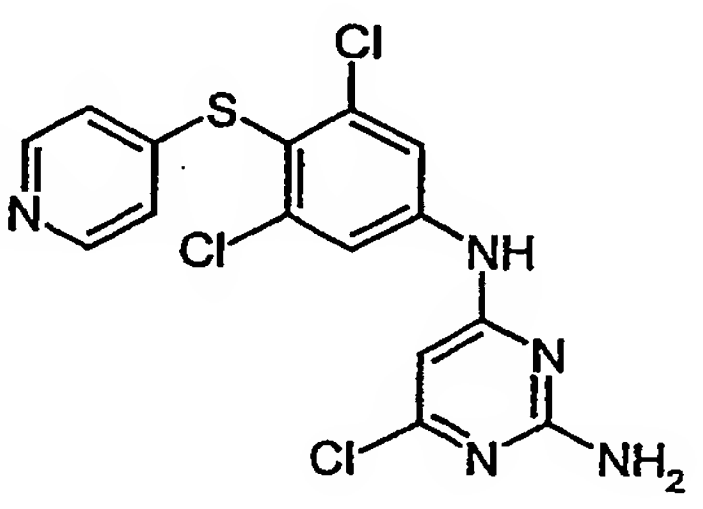
20 Es werden 6.04 g (74 % d. Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 6.09 (s, 1H), 6.99 (dd, 4H), 7.41 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.36 (dd, 2H), 9.89 (s, 1H)

HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 3.69 min.

25 MS (ESIpos):  $m/z$  = 348 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

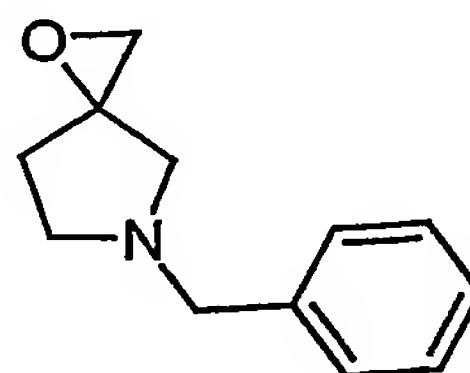
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der oben für Beispiel XVI beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
<b>XVII</b>		LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.95$ min MS (ESIpos): $m/z = 382$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
<b>XVIII</b>		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 6.08$ (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.37 (dd, 2H), 10.00 (s, 1H) HPLC (Methode 1): $R_t = 3.81$ min MS (ESIpos): $m/z = 382$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
<b>XIX</b>		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta = 4.80$ (br.s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.71 (d, 2H), 10.72 (s, 1H) HPLC (Methode 1): $R_t = 3.8$ min MS (ESIpos): $m/z = 398$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

5

### Beispiel XX

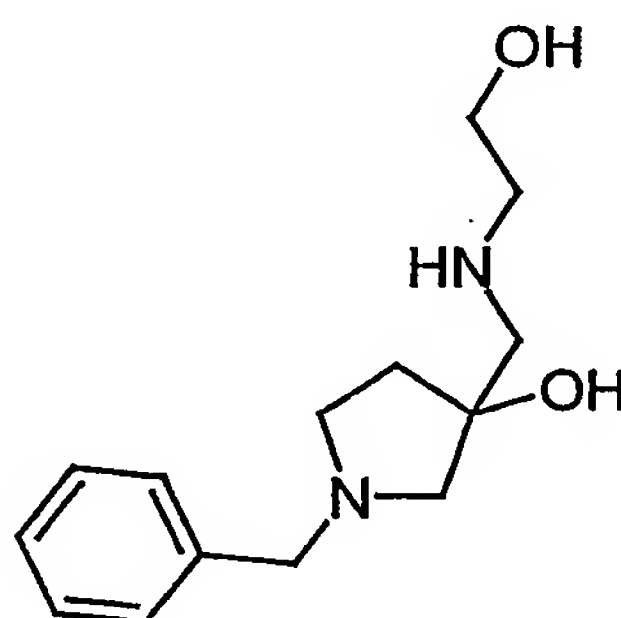
5-Benzyl-1-oxa-5-azaspiro[4.2]heptan



Die Verbindung kann nach einer Vorschrift von E.J. Corey et al. gemäß US 4,508,724 aus N-Benzyl-3-pyrrolidinon hergestellt.

### Beispiel XXI

5 1-Benzyl-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethylaminomethyl)-pyrrolidin



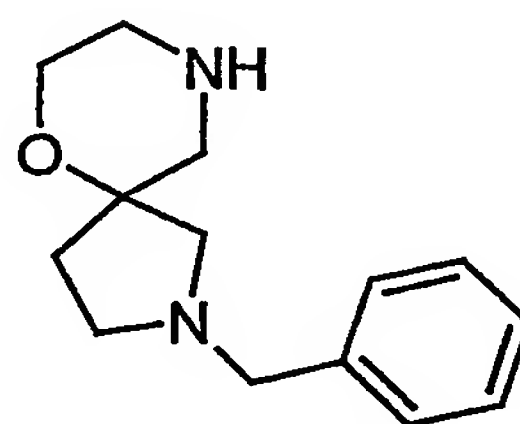
10 Man tropft 32.7 g (0.17 mol) von Beispiel XX zu 31 g (0.52 mol) Ethanolamin in 250 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert mit Diethylether, engt die wässrige Phase ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

Es werden 42.1g (96 % d. Th.) Produkt erhalten.

15 Siedepunkt: 180 – 190°C/ 0.1 mbar

### Beispiel XXII

7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]dekan





Man löst 85 g (340 mmol) von Beispiel XXI in einem Gemisch von 280 ml konzentrierter Schwefelsäure und 140 ml Wasser und erhitzt über Nacht auf 180°C. Man stellt mit 45%iger Natronlauge alkalisch, löst ausgeschiedene Salze mit Wasser und extrahiert fünfmal mit je 200 ml Chloroform. Man trocknet die organischen  
5 Phasen über Kaliumcarbonat, trennt das Trockenmittel ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

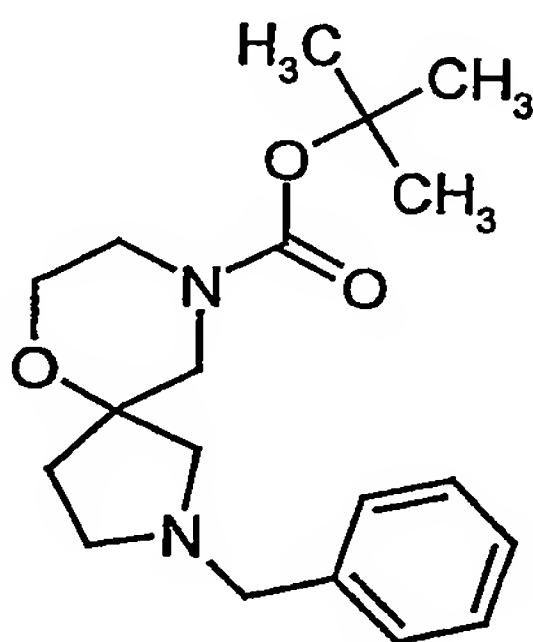
Es werden 60 g (76 % d.Th.) des Produktes erhalten.

Siedepunkt: 125°C/ 0.08 mbar

10

### Beispiel XXIII

7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]dekan-4-carbonsäure-tert.-butylester



15

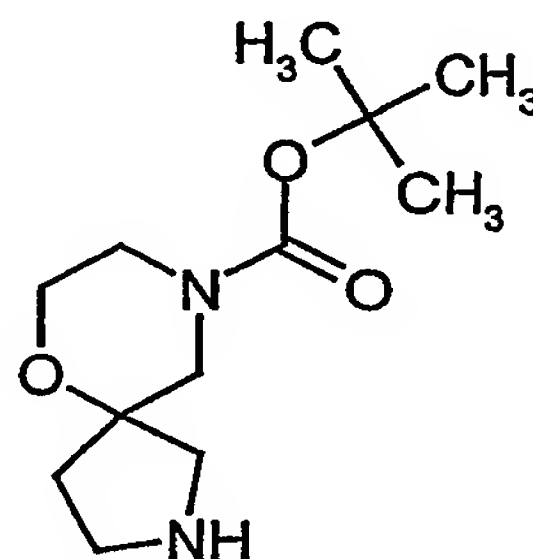
Zu 10.3 g (47 mmol) Beispiel XXII in 30 ml tert.-Butanol gibt man 2 g Natriumhydroxidplättchen in 25 ml Wasser und tropft 11 g (50 mmol) Pyrokohlensäuredi-tert.-butylester hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 50 ml Wasser, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet über Kaliumcarbonat, saugt das  
20 Trockenmittel ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

Es werden 13.8 g (88 % d. Th.) des Produktes erhalten.

Siedepunkt: 160°C/ 0.3 mbar

**Beispiel XXIV**

1-Oxa-4,7-diazaspiro[5.4]dekan-4-carbonsäure-tert.-butylester



5

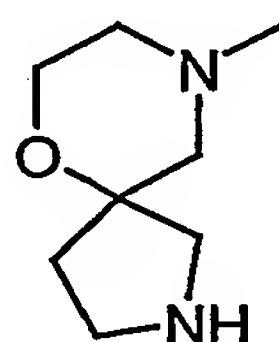
Man löst 13.7 g (41 mmol) von Beispiel XXIII, setzt 3 g 10 %ige Palladium-Aktivkohle hinzu und hydriert bei 100°C und 100 bar. Man saugt den Katalysator ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

10 Es werden 7.6 g (75 % d.Th.) des Produktes erhalten.  
Siedepunkt: 113°C/ 0.07 mbar

**Beispiel XXV**

9-Methyl-6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]dekan

15

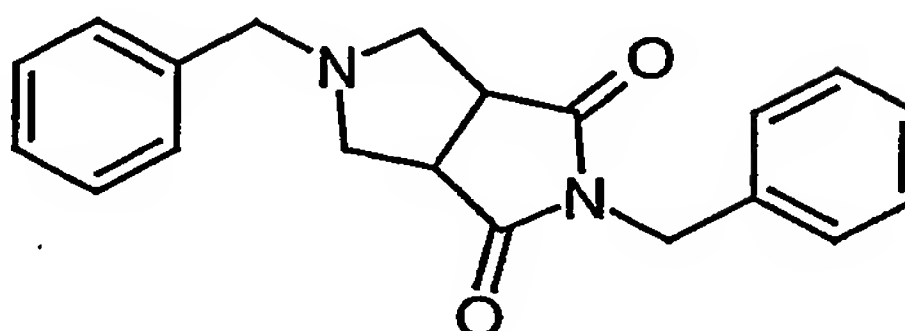


Die Verbindung kann aus Beispiel XXII durch reduktive Alkylierung nach der zur Herstellung von Beispiel XV beschriebenen Methode und anschließender hydrogenolytischer Abspaltung der Benzyl-Gruppe nach der Methode, die zur Herstellung von Beispiel XXIV beschrieben wurde, hergestellt werden.

20

**Beispiel XXVI**

3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan-2,4-dion



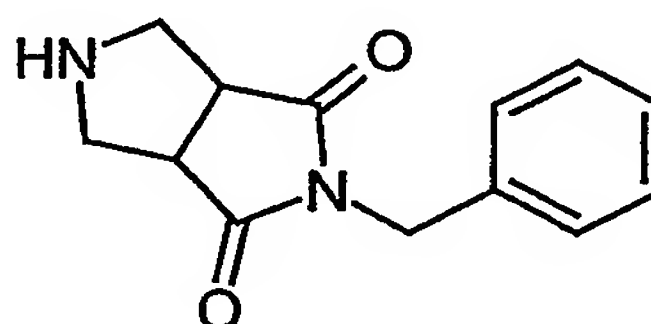
5

Man erhitzt 18.7 g (0.1 mol) N-Benzylmaleinimid mit 25 g (0.15 mol) N-Benzylglycin und 5 g (0.157 mol) Paraformaldehyd in 500 ml Toluol bis zum Ende der CO<sub>2</sub>-Entwicklung unter Rückfluss. Man engt ein und verwendet das Rohprodukt ohne weitere Reinigung.

10

**Beispiel XXVII**

3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan-2,4-dion



15

Man hydriert 150 g (0.4 mol) des Rohproduktes aus Beispiel XXVI in 750 ml Ethanol an 15 g 10 %iger Palladium-Aktivkohle bei 100°C und 100 bar. Man filtriert den Katalysator ab, engt die Lösung ein und filtriert mit Dichlormethan über 1.2 kg Kieselgel.

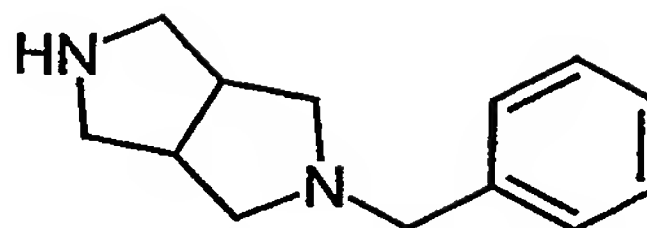
20

Es werden 38 g (42% d.Th.) des Produktes erhalten.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Laufmittel: Dichlormethan 96 % / Methanol 4 %).

**Beispiel XXVIII**

3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan



5

Man legt 16 g (0.42 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran vor und tropft 38 g (0.165 mol) von Beispiel XXVII in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu. Man erhitzt noch fünf Stunden unter Rückfluss, tropft je 16 ml Wasser, 16 %ige Kalilauge und wieder Wasser hinzu, saugt die anorganischen Salze ab und kocht sie zweimal mit Tetrahydrofuran aus. Die Filtrate werden eingengt und im Membranpumpenvakuum destilliert.

10

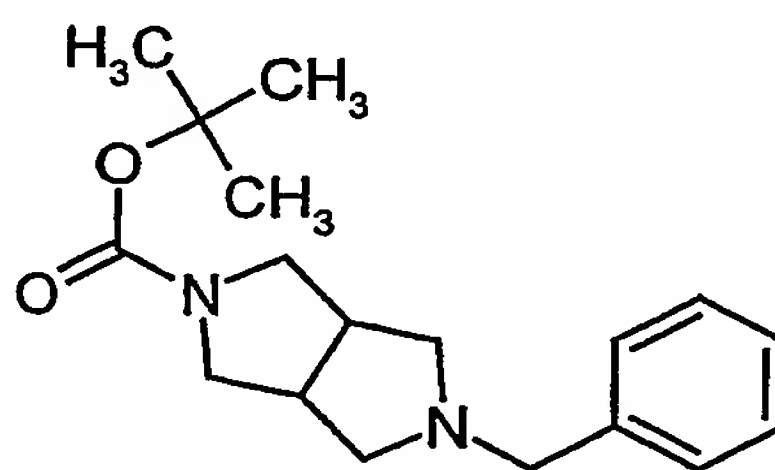
Es werden 31.4 g (94 % d. Th.) des Produktes erhalten.

Siedepunkt: 140°C/4 mbar

15

**Beispiel XXIX**

7-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.0]oktan-3-carbonsäure-tert.-butylester



20

Man legt 6 g (29.7 mmol) Beispiel XXVIII vor, setzt 1.4 g (35 mmol) Natriumhydroxid in 30 ml Wasser hinzu und tropft dann 8 g (36.7 mmol) Pyrokohlensäure-tert.-butylester hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, extrahiert mit Chloroform, trocknet über Kaliumcarbonat, filtriert das Trockenmittel ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand.

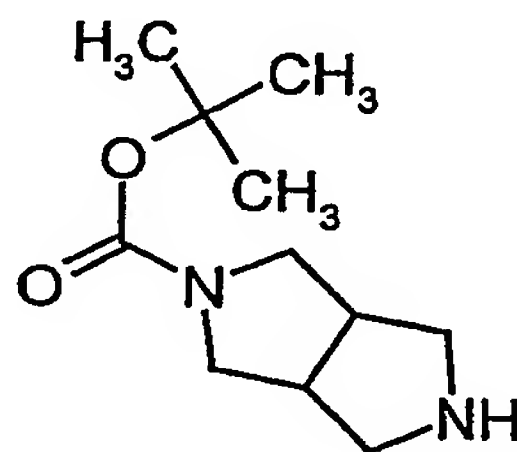
25

Es werden 7.6 g (75 % d.Th.) des Produktes erhalten.

Siedepunkt: 153-156°C/0.2 mbar

**Beispiel XXX**

- 5     3,7-Diazabicyclo[3.3.0]oktan-3-carbonsäure-tert.-butylester



- 10     7.6 g (25.3 mmol) von Beispiel XXIX werden in 100 ml Ethanol an 1.5 g 10 %iger Palladium-Aktivkohle bei 100°C und 100 bar hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand.

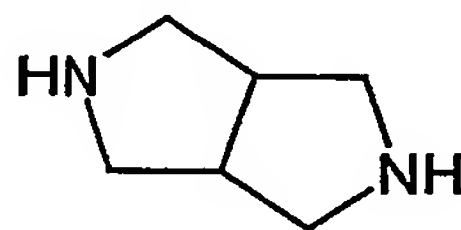
Es werden 3.6 g (76 % d. Th.) des Produktes erhalten.

Siedepunkt: 92°C/0.08 mbar

15

**Beispiel XXXI**

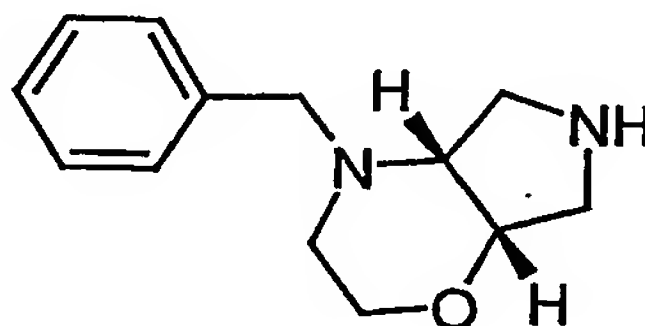
3,7-Diazabicyclo[3.3.0]oktan



- 20     Die Verbindung kann aus Beispiel XXX durch Abspaltung der tert.-Butoxycarbonyl-Gruppe mit Chlorwasserstoff (4 M in Dioxan) oder Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1) hergestellt werden.

**Beispiel XXXII**

(4aR,7aS)-4-Benzyl-oktahydropyrrol[3,4-b][1,4]oxazin



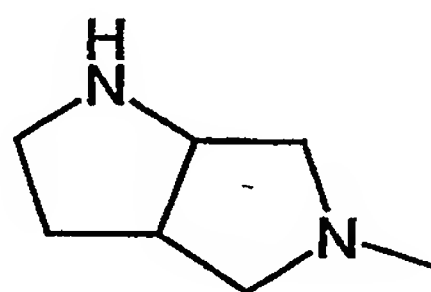
5

Die Herstellung der Verbindung ist in US 6 004 956 beschrieben.

**Beispiel XXXIII**

5-Methyloktahydropyrrol[3,4-b]pyrrol

10

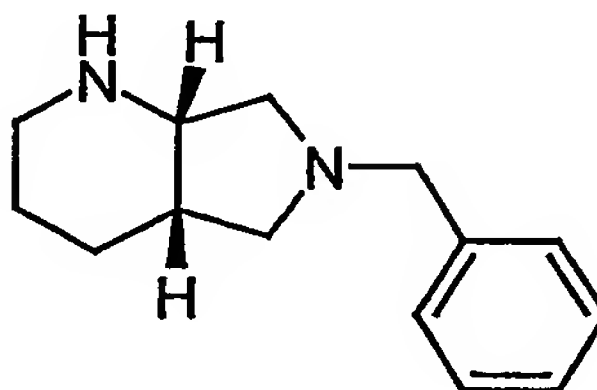


Die Herstellung der Verbindung ist in DE-A 4 032 560 beschrieben.

15

**Beispiel XXXIV**

[S,S]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan



20

3 g (20 mmol) D(-)-Weinsäure werden in 10 ml Dimethylformamid durch Erwärmen auf 80°C gelöst und mit einer Lösung von 2.16 g (10 mmol) cis-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]-nonan in 3 ml Dimethylformamid versetzt. Es wird 1 Stunde bei

0°C nachgerührt, dann wird abgesaugt und mit Dimethylformamid und Methoxyethanol gewaschen. (Ausbeute: 1.93 g)

Schmelzpunkt: 146-151°C

$[\alpha]_D^{24} = -19.3^\circ$  (c= 1, H<sub>2</sub>O)

5

Durch einmaliges Umkristallisieren aus Methoxyethanol wird diastereomerenreines [S,S]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-D-tartrat erhalten.

Schmelzpunkt: 148-154°C

$[\alpha]_D^{24} = -22.7^\circ$  (c= 1, H<sub>2</sub>O)

10

40 g des Salzes werden in 250 ml Wasser gelöst und mit 32 g 45 %iger Natronlauge versetzt. Das ausgefallene Öl wird in 150 ml tert.-Butyl-methylether aufgenommen, die wässrige Phase wird nochmals mit 150 ml tert.-Butyl-methylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Dann wird im Vakuum destilliert.

15

Es werden 18.5 g Produkt erhalten.

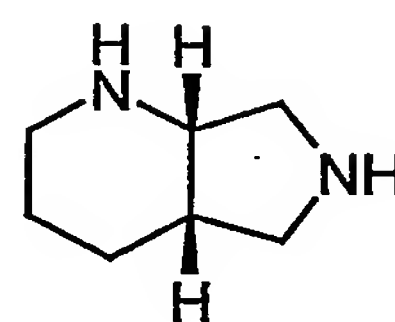
Siedepunkt: 107-109°C/ 0.1 mbar

$[\alpha]_D^{24} = 17.3^\circ$  (unverdünnt)

20

### Beispiel XXXV

[S,S]-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan



25 28.4 g (0.131 mol) [S,S]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan werden in 190 ml Methanol über 5.8 g Palladium auf Aktivkohle (5%) bei 90°C und 90 bar innerhalb von 5 Stunden hydriert. Dann wird der Katalysator abgesaugt, mit Methanol ge-

waschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird ohne zu fraktionieren destilliert.

Es werden 15 g (91 % d. Th.) Produkt erhalten.

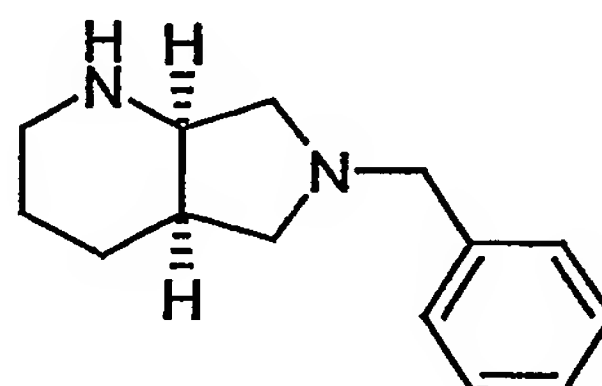
5 Siedepunkt: 44-59°C/ 0.18 mbar

$[\alpha]_D^{24} = -2.29^\circ$  (unverdünnt)

ee > 99% (gaschromatographisch nach Derivatisierung mit Mosher's Reagenz bestimmt)

10 **Beispiel XXXVI**

[R,R]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan



15 75 g (0.5 mol) L(+)-Weinsäure werden bei 80°C in 250 ml Dimethylformamid gelöst und 54.1 g (0.25 mol) cis-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan als Lösung in 75 ml Dimethylformamid zugetropft. Es wird langsam auf 20°C abgekühlt und die Kristallsuspension 1 Stunde nachgerührt. Die Kristalle ([R,R]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-tartrat) werden abgesaugt. (Das Filtrat kann weiter verarbeitet werden, um [S,S]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan zu erhalten). Diese Kristalle werden mit Dimethylformamid und Methoxyethanol gewaschen (Rohausbeute: 49.2 g) und aus 300 ml Methoxyethanol umkristallisiert. Man erhält 45.6 g enantiomerenreines [R,R]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-tartrat (Enantiomerenreinheit gaschromatographisch nach Derivatisierung mit Chlorameisensäurementhylester bestimmt).

20

25

Schmelzpunkt: 121-124°C

$[\alpha]_D^{24} = +22.3^\circ$  (c= 1, H<sub>2</sub>O)



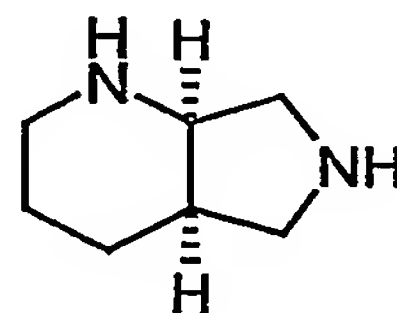
Das erhaltene Salz wird jetzt in die freie Base überführt. Dazu werden 44.5 g in 280 ml Wasser gelöst und mit 35.6 g 45 %iger Natronlauge versetzt. Das ausgefallene Öl wird in 170 ml tert.-Butyl-methylether aufgenommen, die wässrige Phase wird nochmals mit 170 ml tert.-Butyl-methylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt. Dann wird im Vakuum destilliert.

Siedepunkt: 107-111°C/ 0.04 mbar

$[\alpha]_D^{24} = -17.5^\circ$  (unverdünnt)

#### 10 Beispiel XXXVII

[R,R]-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan



19.4 g (0.09 mol) [R,R]-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan werden in 130 ml Methanol über 3.96 g Palladium auf Aktivkohle (5 %) bei 90°C und 90 bar innerhalb von 5 Stunden hydriert. Dann wird der Katalysator abgesaugt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird ohne zu fraktionieren destilliert.

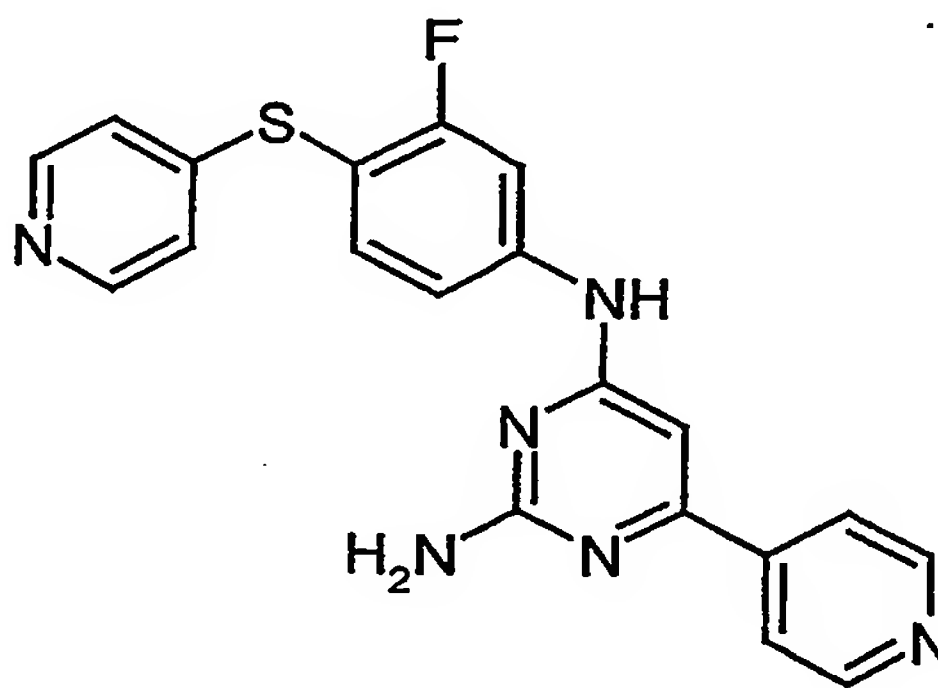
20 Es werden 9.61 g (85 % d. Th.) Produkt erhalten.

Siedepunkt: 45-58°C/ 0.08 mbar

$[\alpha]_D^{24} = +2.30^\circ$  (unverdünnt)

**Beispiel XXXVIII**

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)-phenyl]amin



5

4.32 g (20.9 mmol) Beispiel V werden zusammen mit 4.61 g (20.9 mmol) Beispiel XI mit 29.6 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird mit 9.25 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und anschließend über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Methanol verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die Mischung wird auf Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 95:5 → Methanol gereinigt.

Ausbeute: 3.87 g (47 % d. Th.)  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.65 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.02 (dd, 2H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.87 (dd, 2H), 8.30-8.41 (m, 3H), 8.72 (d, 2H), 9.90 (s, 1H)

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 3.34 min

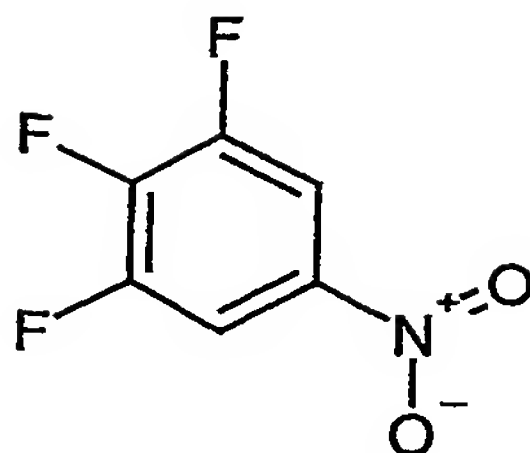
MS (ESIpos): m/z = 391 (M+H)<sup>+</sup>

20

**Beispiel XXXIX**

3,4,5- Trifluornitrobenzol

- 60 -



Die Verbindung ist zugänglich durch Oxidation von 3,4,5-Trifluoranilin mit Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure gemäß einem Verfahren, das zur Herstellung analoger Derivate beschrieben ist in Heaton, A. et al., *J. Fluorine Chem.* 1997, 81 (2), 133-138 und Krapcho, A. P. et al., *J. Org. Chem.* 1990, 55 (21), 5662-5664.

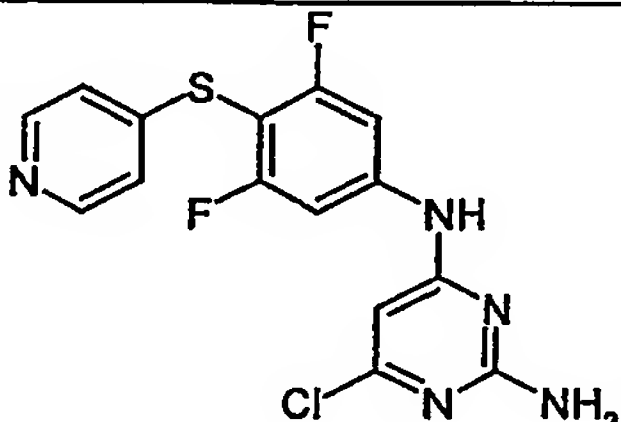
Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel VII beschriebenen Vorschrift aus 4-Mercaptopyridin und 3,4,5-Trifluornitrobenzol hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>XL</b>		4-[(2,6-Difluor-4-nitrophenyl)sulfanyl]pyridin	MS (ESI pos.): $m/z = 269 (M+H)^+$

Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel XIII beschriebenen Vorschrift aus Beispiel XL hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Name	Analytische Daten
<b>XLI</b>		4-[(2,6-Difluor-4-aminophenyl)sulfanyl]pyridin	MS (ESI pos.): $m/z = 239 (M+H)^+$ , HPLC (Methode 1): $R_t = 3.56 \text{ min}$

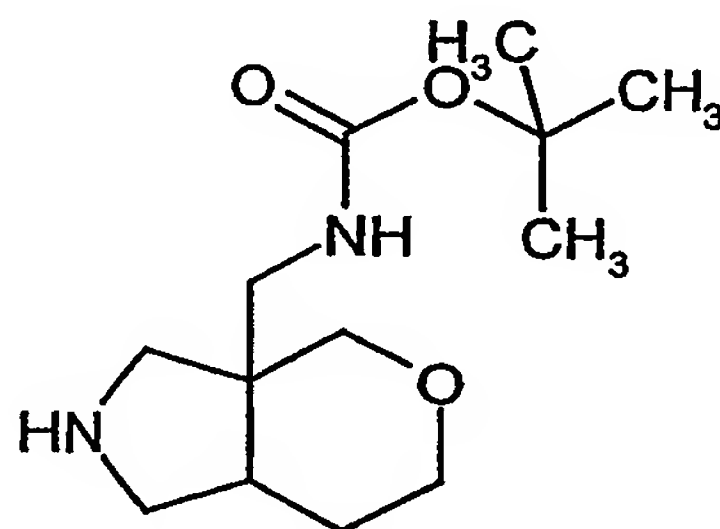
Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel XVI beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Name	Analytische Daten
XLII		N-(2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)-N-[3,5-difluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)-phenyl]amin	MS (ESI pos.): m/z = 366 (M+H) <sup>+</sup> , HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.75 min

5

### Beispiel XLIII

tert.-Butylhexahydropyrano[3,4-c]pyrrol-3a(4H)-ylmethylcarbammat



10

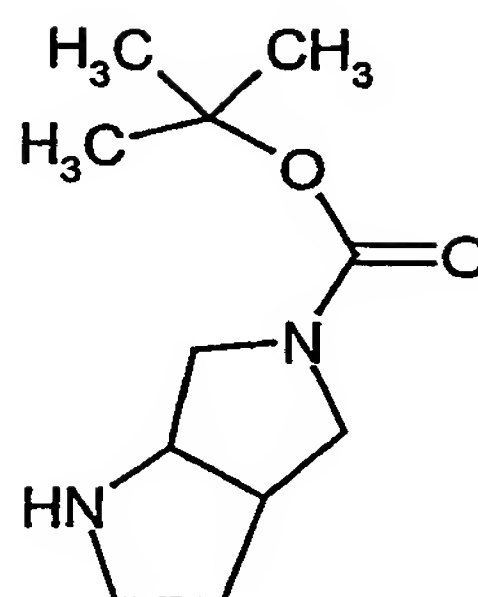
Die Verbindung kann nach einem in DE- A 4 032 560 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

### Beispiel XLIV

tert.-Butylhexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrole-5(1H)-carboxylat

15

- 62 -

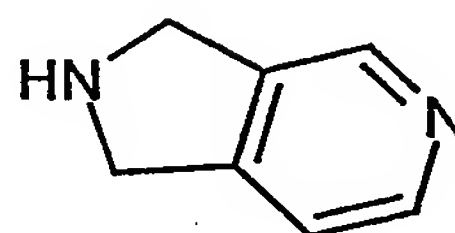


Die Verbindung kann nach einem in DE- A 4 032 560 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

5

**Beispiel XLV**

2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyridin

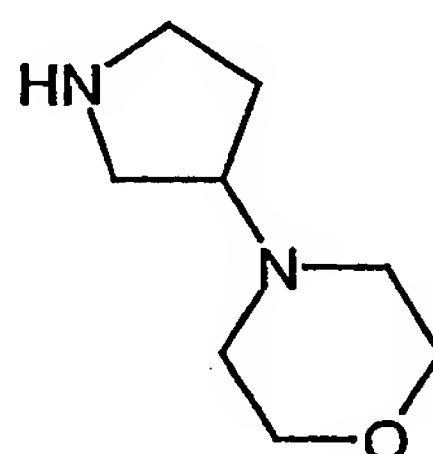


10

Die Verbindung kann nach einem in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden: Gabriel Colman, *Chem. Ber.* 1902, 35, 2845.

**Beispiel XLVI**

15 4-(3-Pyrrolidinyl)morpholin



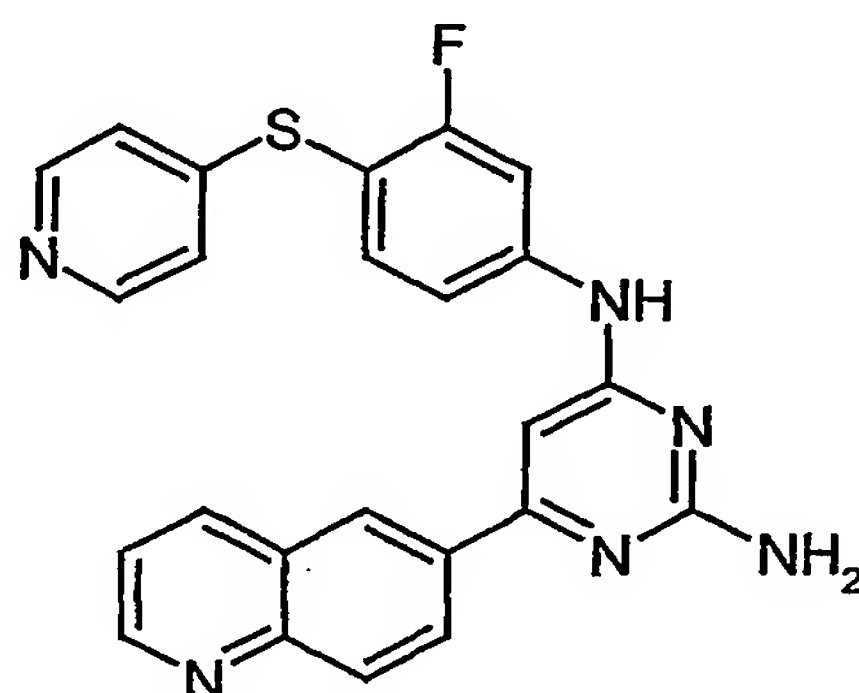
20 Die Verbindung kann nach einem in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden: *J. Org. Chem.* 1998, 63 (23), 8266 - 8275.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

N-[2-Amino-6-(6-chinolinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)-phenyl]amin

5



1.50 g (5.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel II und 1.29 g (5.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI werden zusammen in 70 ml Wasser vorgelegt und mit 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure (37 %ig) versetzt. Die Suspension wird über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt.

15

Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt und anschließend durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 30/1 als Eluens gereinigt.

20

Es werden 330 mg (12 % d. Th.) Produkt erhalten.

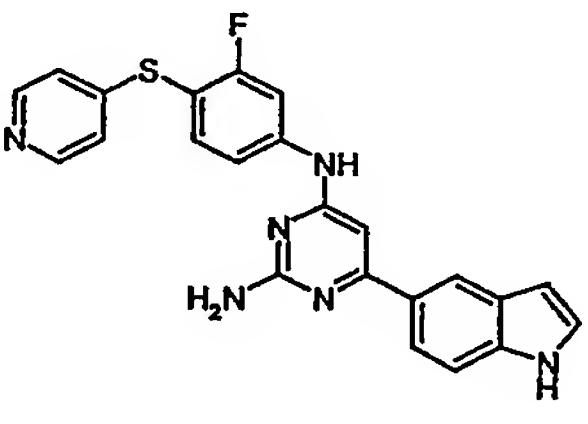
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.66 (br.s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.32-8.38 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.95 (dd, 1H), 9.87 (s, 1H)

25

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub>=4.22 min

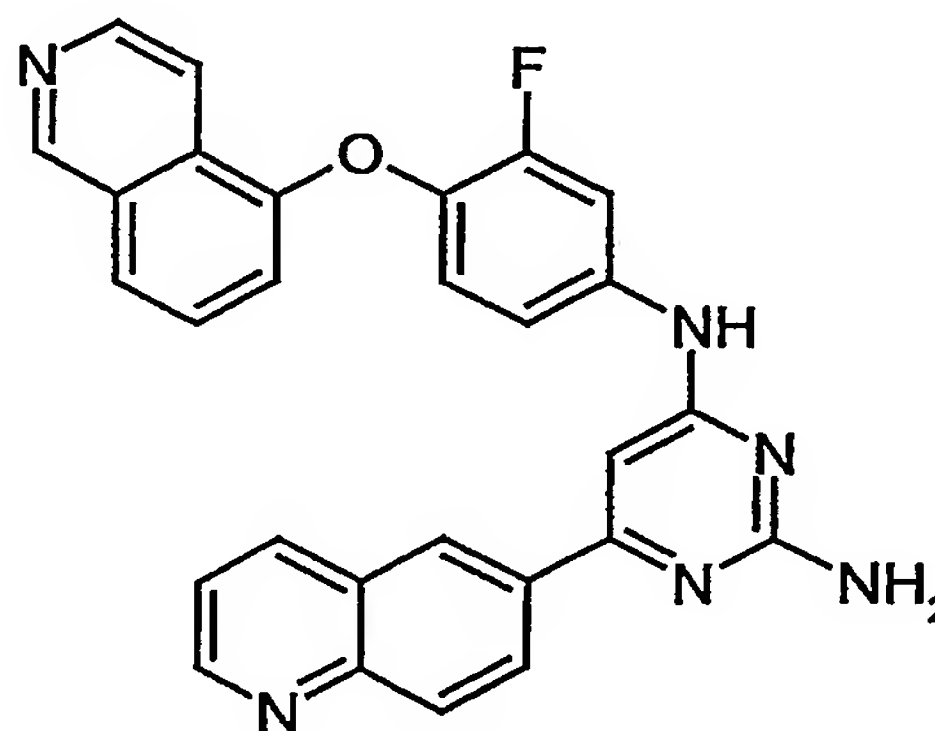
Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der für Beispiel 1 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

5

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
2		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 6.44 (br.s, 2H), 6.54 (br.s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.74 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.36 (d, 3H), 9.68 (s, 1H) HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> =3.80 min

### Beispiel 3

N-[2-Amino-6-(6-chinolinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(5-isochinolinyl)oxy]-phenyl]amin



10

110 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII werden in 12 ml eines Lösungsmittelgemisches aus Toluol und Ethanol im Verhältnis 2:1 suspendiert. 10 mg (0.01 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) werden zugegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Suspension mit 60 mg

15

(0.35 mmol) 6-Chinolinboronsäure und 1 ml einer 2 M Natriumcarbonatlösung versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel 60 chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol 30:1 → 10:1).

5

Es werden 82 mg (60 % d. Th.) des Produktes erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.57 (br.s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (t, 2H), 8.28-8.37 (m, 2H), 8.50 (br.d, 1H), 8.58-8.62 (m, 2H), 8.95 (dd, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.66 (br.s, 1H)

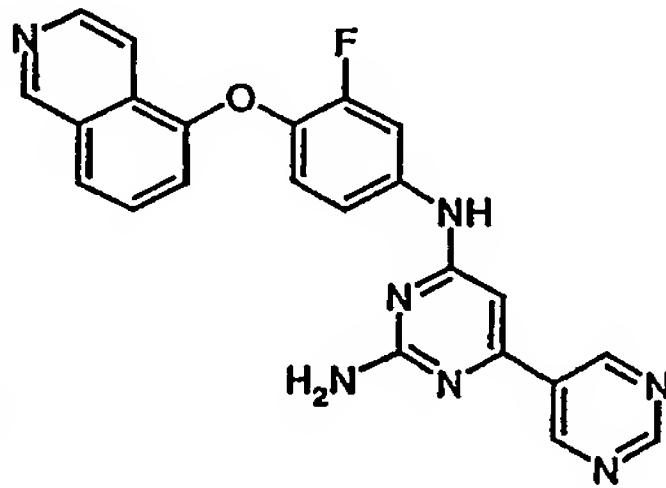
10

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 3.49 min.

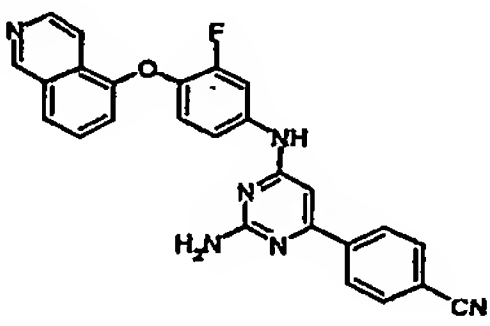
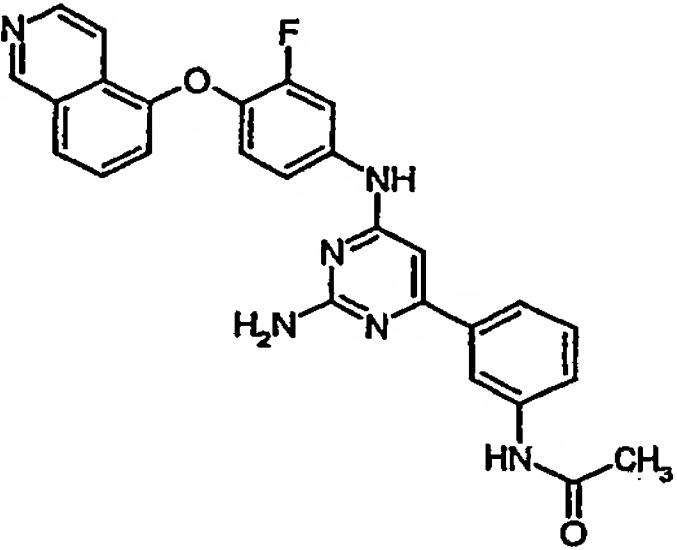
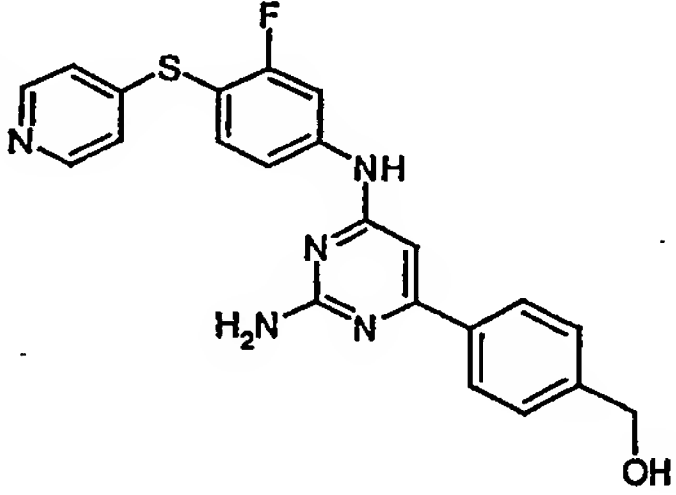
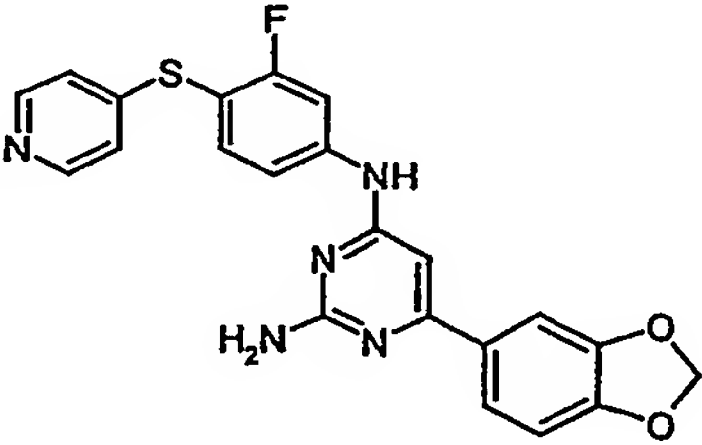
MS (ESIpos): m/z = 475 (M+H)<sup>+</sup>

15

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel 3 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

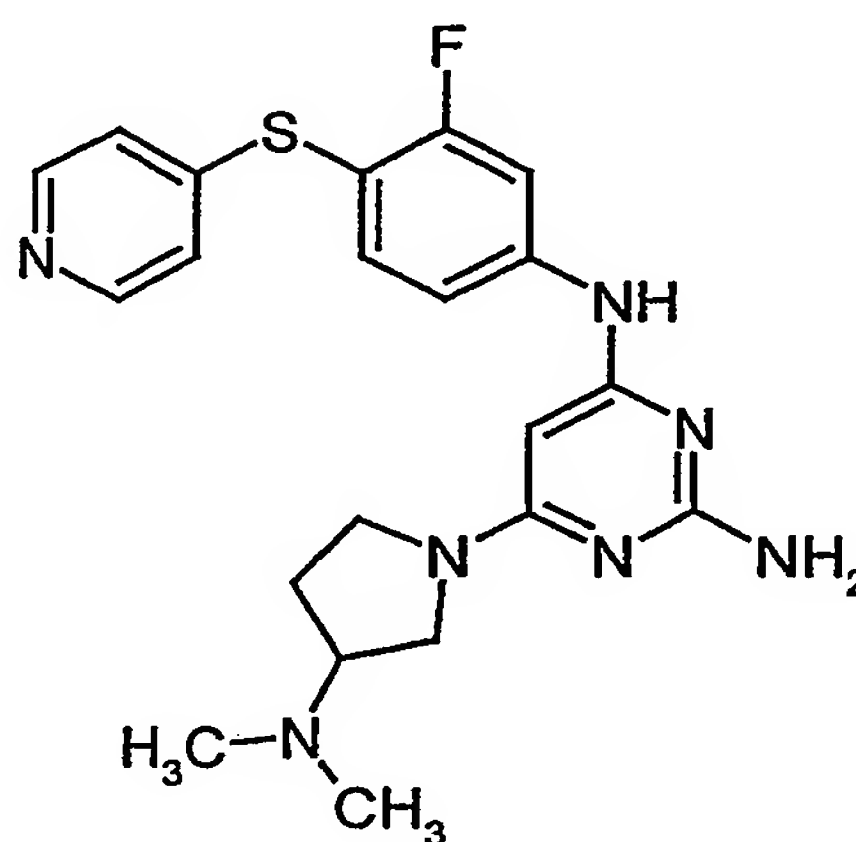
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
4		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 6.84 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.58 (br.d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.30 (s, 2H), 9.41 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 11.25 (br.s, 1H) LC-MS (Methode 5): R <sub>t</sub> = 2.42 min MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H) <sup>+</sup>



Beispiel	Struktur	Analytische Daten
5		LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.73$ min MS (ESIpos): $m/z = 449$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
6		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta =$ 2.11 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53-7.66 (m, 4H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.28-8.39 (m, 4H), 8.68 (d, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.21 (s, 1H) LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.53$ min
7		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta =$ 4.62 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.41 (br.d, 1H), 8.56 (d, 2H), 11.51 (s, 1H) LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.84$ min MS (ESIpos): $m/z = 420$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
8		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta =$ 6.20 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 11.69 (s, 1H) LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.33$ min MS (ESIpos): $m/z = 434$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

**Beispiel 9**

N-{2-Amino-6-[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidiny]-4-pyrimidinyl}-N-[3-fluor-4-(4-pyridinyl-sulfanyl)phenyl]amin



5

600 mg (1.73 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI werden in 40 ml Ethanol gelöst und mit 788 mg (6.9 mmol) 3-(Dimethylamino)-pyrrolidin und 3 ml (17.25 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Es wird über Nacht bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung über eine MPLC gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol 5:1 + 1% konzentrierter Ammoniaklösung).

10

Es werden 475 mg (58 % d. Th.) Produkt erhalten. (Enantiomerengemisch)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.69-1.83 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.69-2.80 (m, 1H), 3.05 (t, 1H), 3.43-3.70 (br.m, 2H), 4.05 (q, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.95 (br.s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.36-7.47 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.34 (dd, 2H), 9.23 (s, 1H)

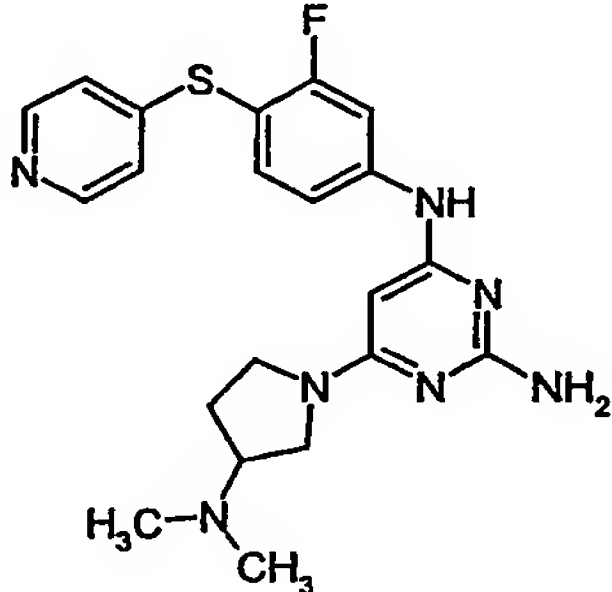
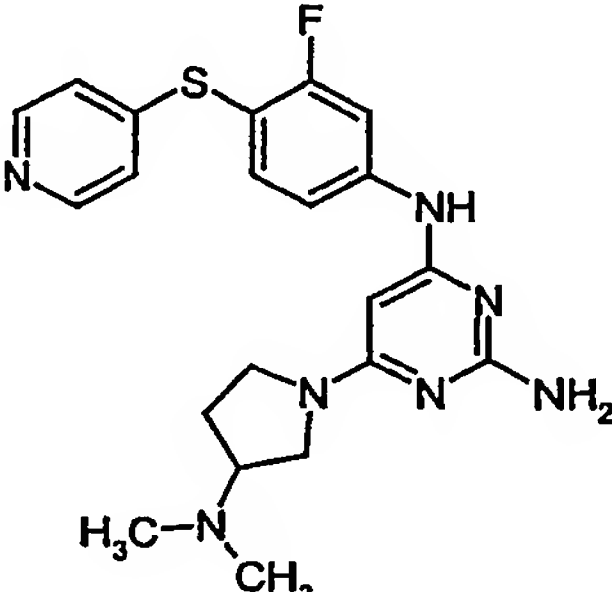
15

LC-MS (Methode 7): R<sub>t</sub> = 0.44 min

MS (ESIpos): m/z = 426 (M+H)<sup>+</sup>

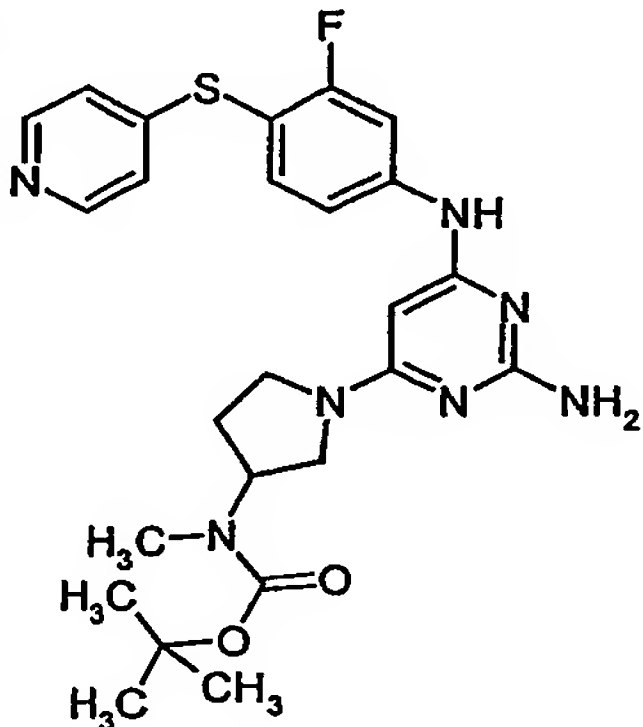
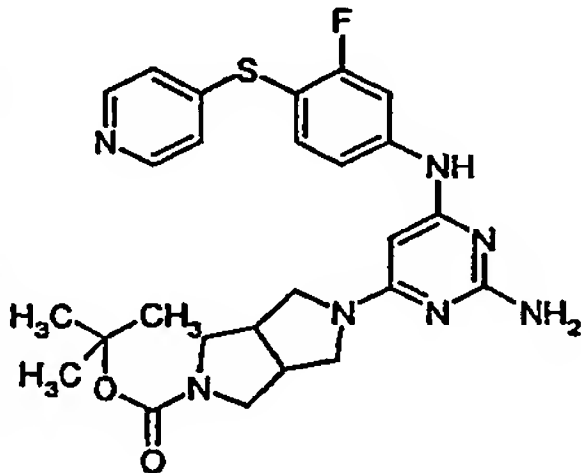
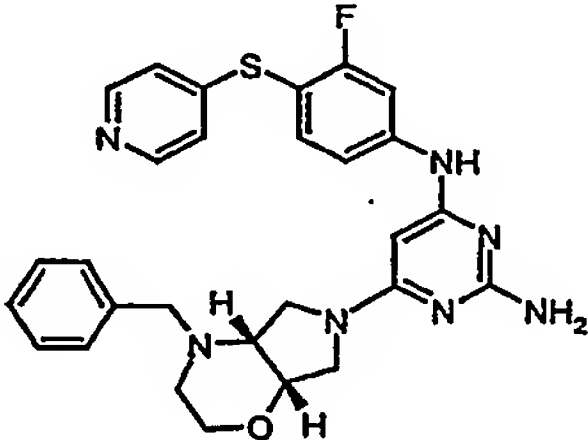
20

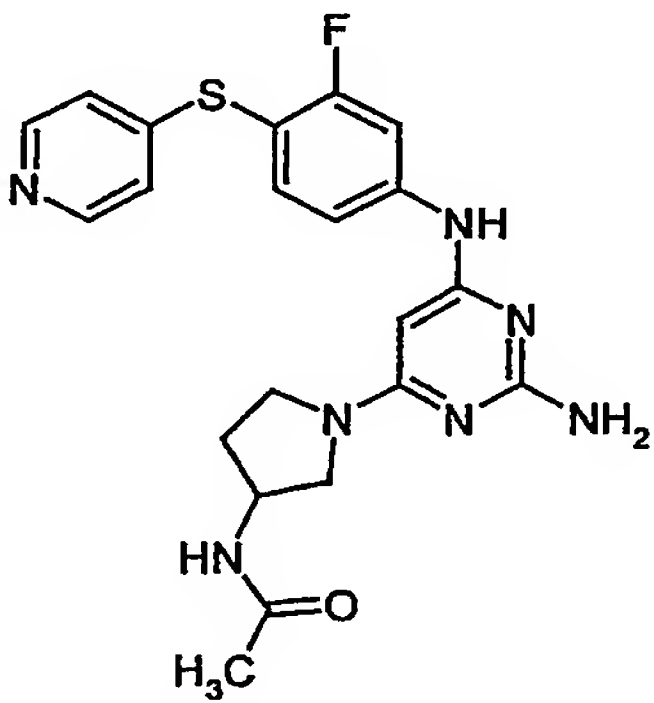
Die folgenden beiden Enantiomere werden aus Beispiel 9 durch Enantiomeren-trennung mittels chiraler HPLC (Methode 11) gewonnen.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
10	 (-)-Enantiomer	Chirale HPLC (Methode 11): $R_t = 6.79$ min
11	 (+)-Enantiomer	Chirale HPLC (Methode 11): $R_t = 5.77$ min

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel 9 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

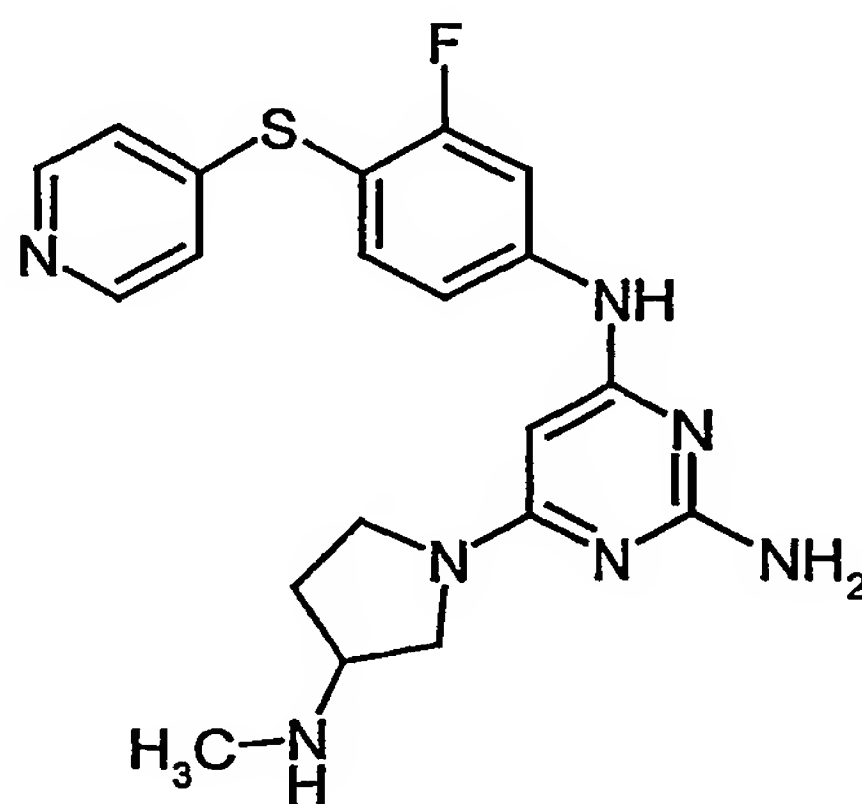
5

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
12		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.42 (s, 9H), 2.07 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.63 (q, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.03 (br.s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.33-7.49 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.29 (s, 1H) LC-MS (Methode 6): $R_t$ = 1.79 min MS (ESIpos): $m/z$ = 512 ( $M+H$ ) $^+$
13		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.39 (s, 9H), 2.92 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 5.95 (br.s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.36-7.47 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.25 (s, 1H) LC-MS (Methode 7): $R_t$ = 3.04 min MS (ESIpos): $m/z$ = 524 ( $M+H$ ) $^+$
14		$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ = 1.57-1.83 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.68-2.99 (m, 1H), 3.30-3.52 (m, 3H), 3.57-3.98 (m, 6H), 4.14 (br.s, 1H), 4.66 (br.s, 1H), 5.12 (br.s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.28-7.48 (m, 6H), 7.60 (dd, 1H), 8.35 (d, 2H) LC-MS (Methode 7): $R_t$ = 2.90 min MS (ESIpos): $m/z$ = 530 ( $M+H$ ) $^+$

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
15		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ = 1.70-1.90 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 2.68-3.01 (m, 1H), 3.16-3.61 (m, 3H), 4.18-4.32 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.98- 6.10 (br.s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.31-7.49 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.38 (dd, 2H), 9.29 (s, 1H) LC-MS (Methode 7): R <sub>t</sub> = 2.58 min MS (ESIpos): m/z = 440 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 16**

N-[1-(2-Amino-6-{{3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl}amino}-4-pyrimidinyl)-3-pyrrolidiny]-N-methylamin



5

46 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden mit 8 ml 4 M Salzsäure in Dioxan versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit wenig konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, einrotiert und dann mit 2 ml Wasser aufgeschlämmt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 2 ml Dichlormethan nachgewaschen.

10

Man erhält 23 mg (62 % d. Th.) Produkt.

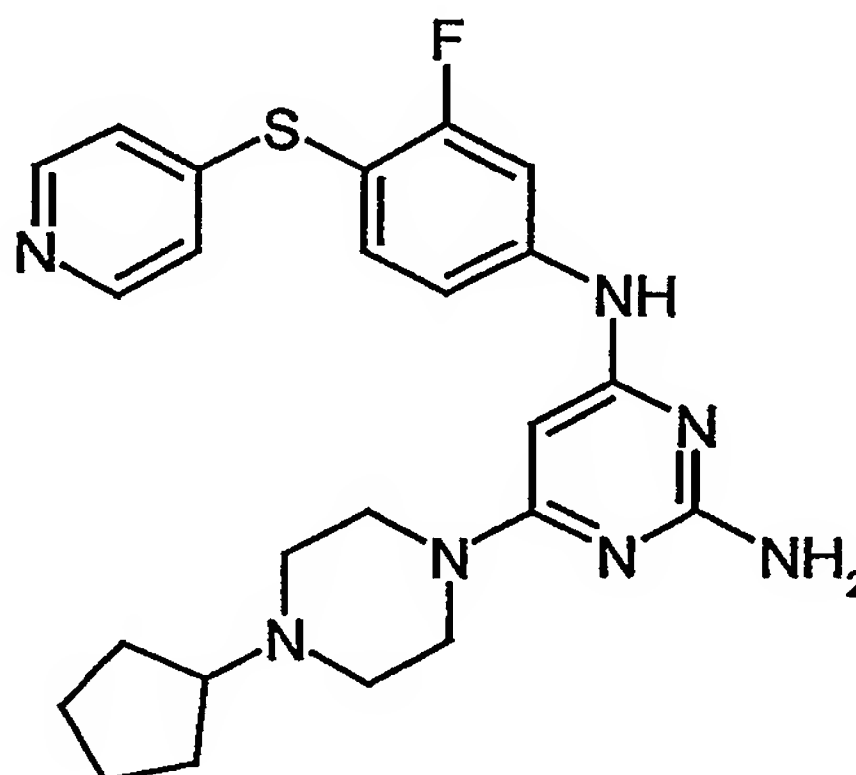
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.40 (s, 3H), 2.13-2.40 (m, 2H), 2.60 (s, 3H),  
5 3.51-3.90 (m, 6H), 5.29 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33-7.52 (m, 3H), 8.18  
(br.d, 1H), 8.36 (d, 1H)

LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 0.68 min

MS (ESIpos): m/z = 412 (M+H)<sup>+</sup>

10 **Beispiel 17**

N-[2-Amino-6-(4-cyclopentyl-1-piperazinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(4-pyridinyl-sulfanyl)phenyl]amin



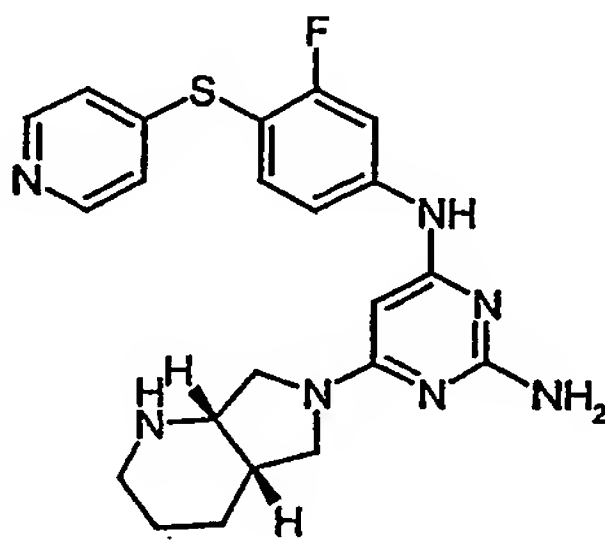
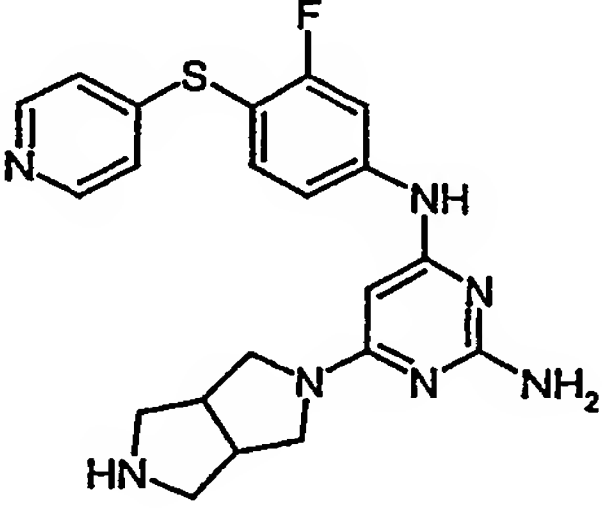
15 300 mg (0.86 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI werden in 8 ml 2-Ethyl-1-hexanol suspendiert und mit 266 mg (1.73 mmol) 1-Cyclopentylpiperazin und 0.75 ml (4.31 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Es wird über Nacht bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung über eine MPLC gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol 10:1 + 1% konzentrierter Ammoniaklösung).  
20

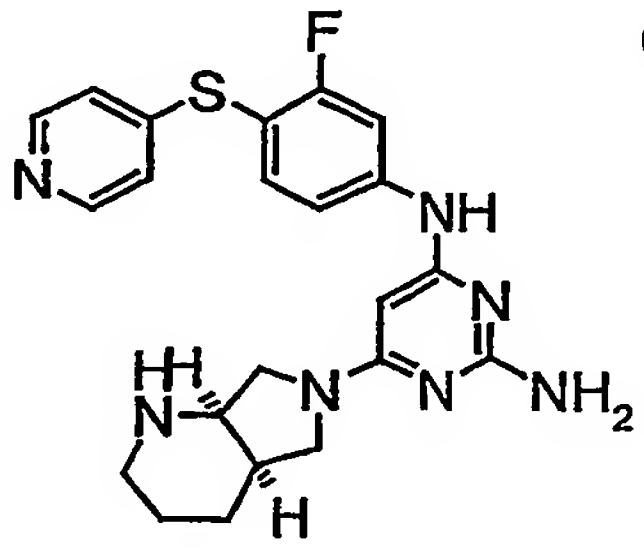
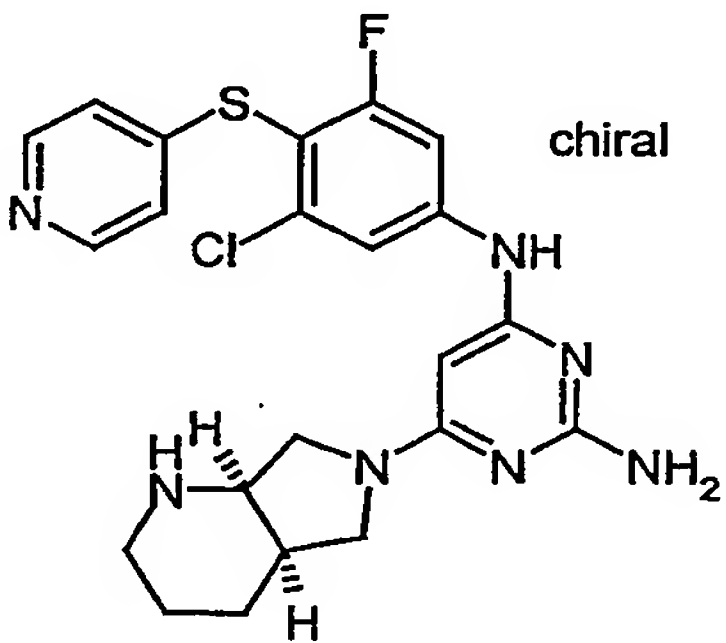
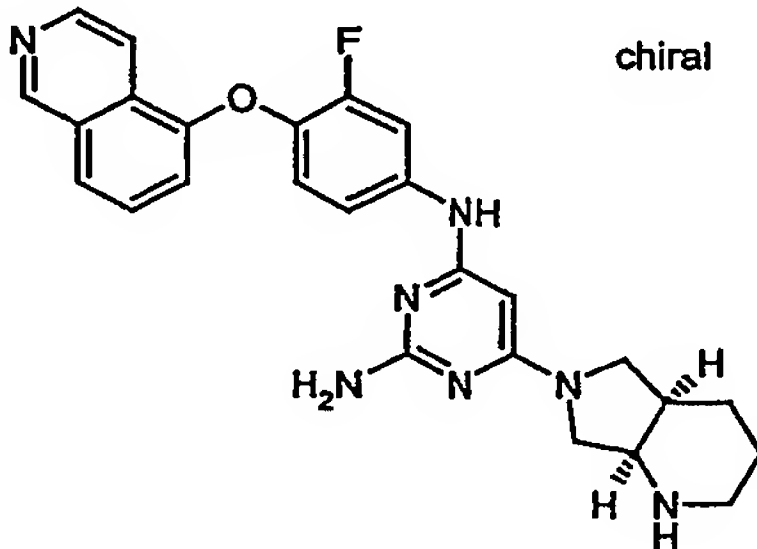
Es werden 216 mg (52 % d. Th.) Produkt erhalten.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.28-1.41 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.43 (br.s, 5H), 3.41 (br.s, 4H), 5.39 (s, 1H), 6.04 (br.s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.28 (s, 1H)

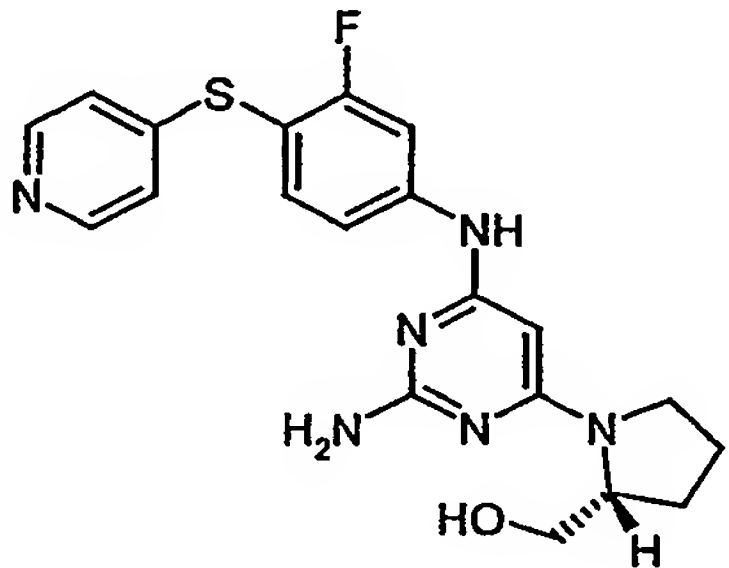
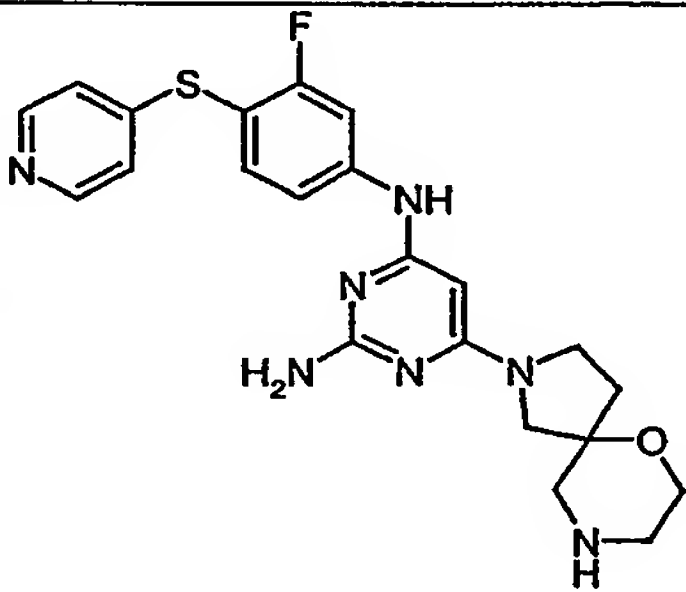
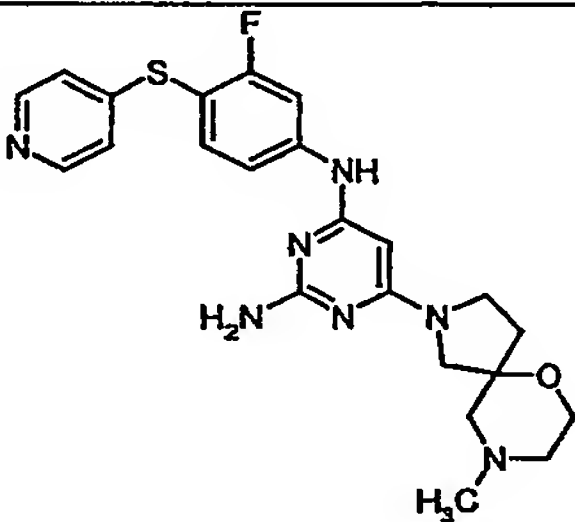
- 5 LC-MS (Methode 7):  $R_t$  = 2.38 min  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 466 ( $M+H$ ) $^+$

10 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel 17 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
18	 <p>Chiral</p>	$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.21-1.74 (m, 5H), 2.09-2.33 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 3.06-3.26 (m, 3H), 3.42-3.65 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.95 (br.s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.33-7.49 (m, 2H), 8.24 (dd, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.25 (s, 1H) LC-MS (Methode 6): $R_t$ = 0.34 min MS (ESIpos): $m/z$ = 438 ( $M+H$ ) $^+$
19		LC-MS (Methode 7): $R_t$ = 0.41 min MS (EIneg): $m/z$ = 422 ( $M^-$ )

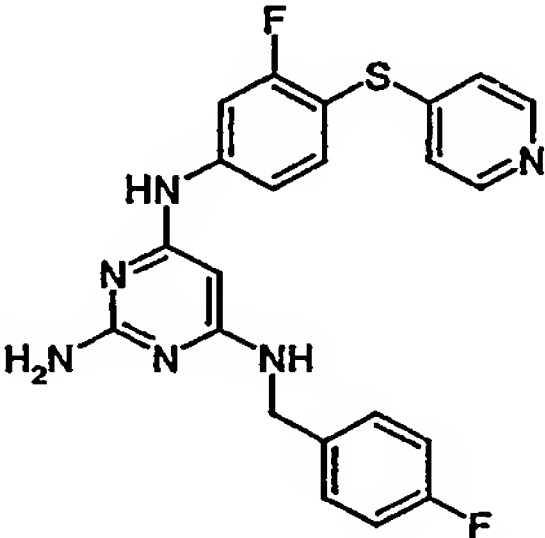
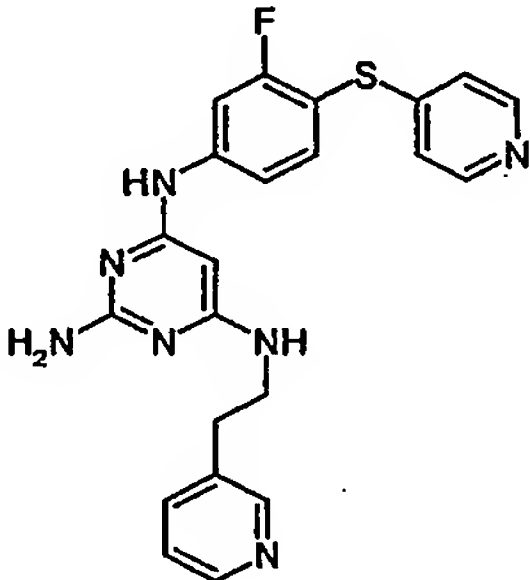
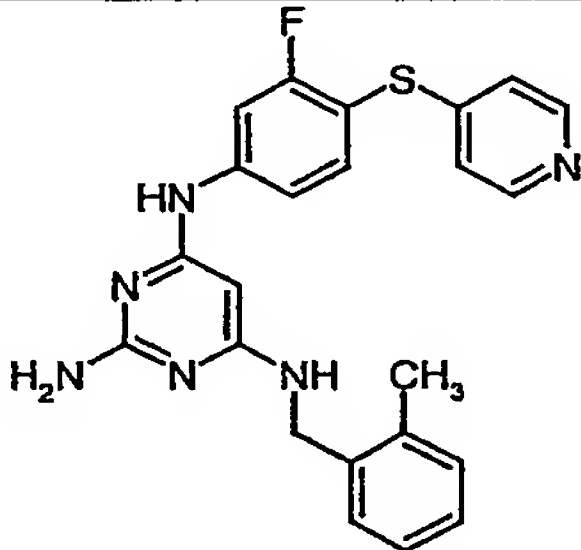
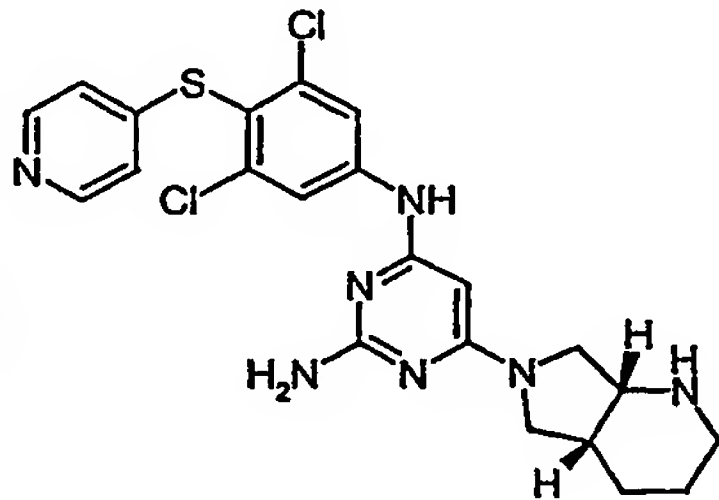
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
20	 <p>Chiral</p>	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.23-1.75 (m, 5H), 2.21 (br.s, 2H), 2.84 (d, 1H), 3.22-3.63 (m, 4H), 4.11 (q, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.94 (br.s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.32-7.49 (m, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.23 (s, 1H) LC-MS (Methode 7): $R_t$ = 0.37 min MS (ESIpos): $m/z$ = 438 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
22	 <p>chiral</p>	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.35-1.72 (m, 5H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.22-3.63 (m, 4H), 4.06 (br.s, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.36 (d, 2H), 9.42 (s, 1H) MS (ESIpos): $m/z$ = 472 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> LC/MS (Methode 1): $R_t$ = 3.53 min
23	 <p>chiral</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.34-1.66 (m, 5H), 2.04-2.29 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 1H), 3.17 (d, 3H), 4.09 (q, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.12-7.34 (m, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.36 (s, 1H) MS (ESIpos): $m/z$ = 472 ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

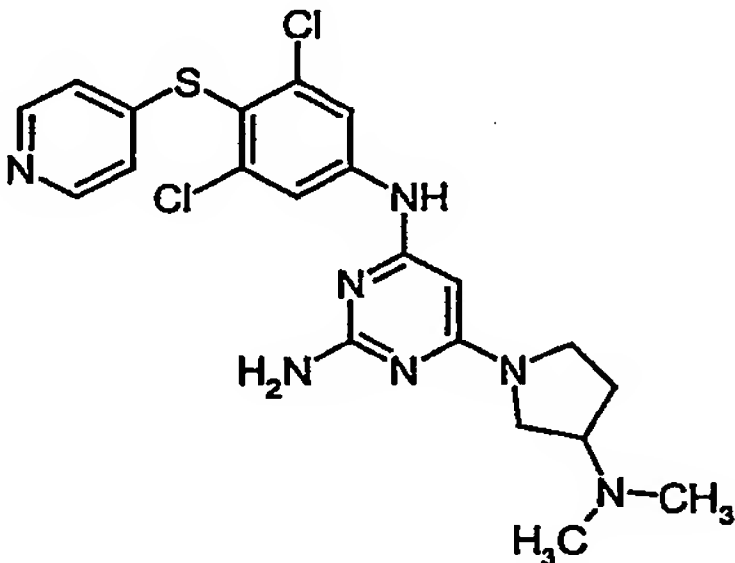
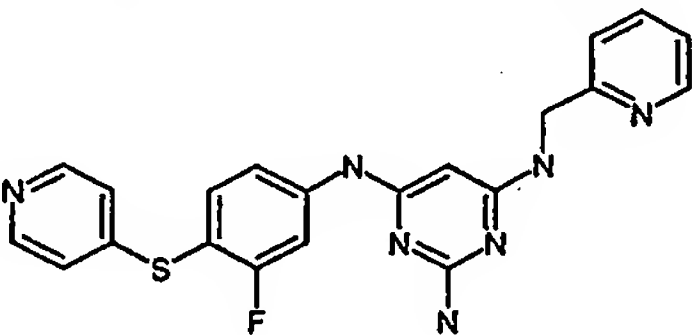


Beispiel	Struktur	Analytische Daten
24		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.82-2.10 (m, 5H), 3.29-3.30 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 4.15 (br.s, 1H), 5.29 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.25 (d, 2H) MS (ESIpos): m/z = 413 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.48 min
25	 <p>aus Beispiel XVI und Beispiel XXIV; bei der chromatographischen Reinigung unter Säurezusatz wird die Boc-Gruppe abgespalten</p>	MS (CIpos): m/z = 454 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.39 min
26		MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.41 min

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0.92-1.03 (m, 2H), 1.13-1.30 (m, 5H), 1.64-1.80 (m, 6H), 2.99 (d, 6H), 4.22 (d, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.42 (br.s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.31 (br.s, 1H), 9.57 (s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 494 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.77 min
28		<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 2.50 (s, 3H), 3.20 (br.s, 4H), 3.64 (br.s, 4H), 5.61 (s, 1H), 6.89 (d, 3H), 7.06 (d, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 8.44 (d, 2H), 9.85 (br.s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.81 min
29		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ = 1.35 (t, 3H), 3.19 (t, 4H), 3.75 (s, 4H), 3.98 (q, 2H), 4.89 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.43 (d, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.84 (br.s, 1H), 8.43 (d, 2H) MS (ESIpos): m/z = 518 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.82 min

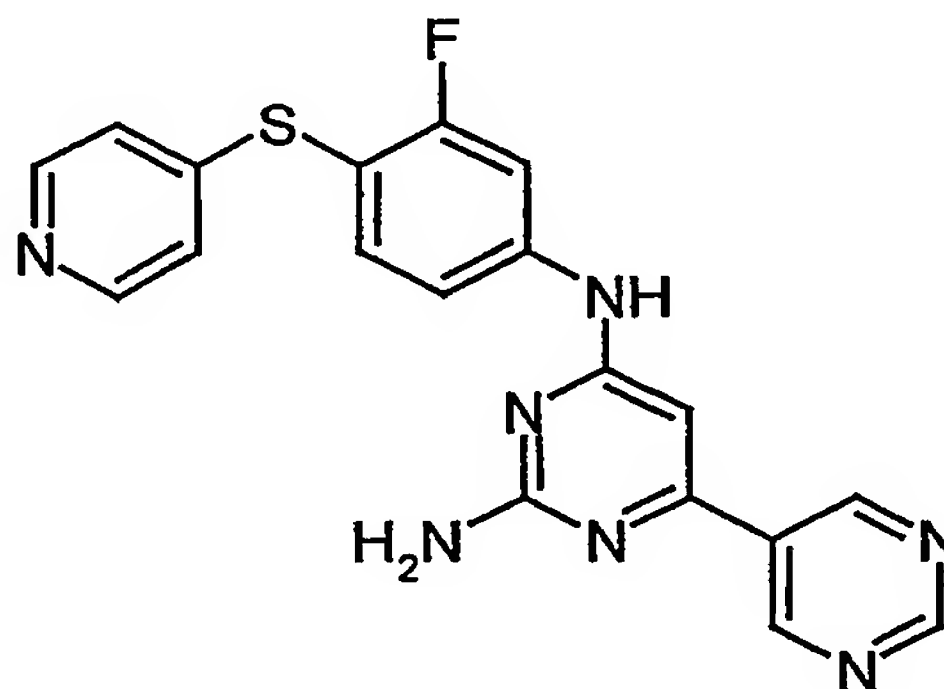
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
30		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ): δ = 1.29-1.41 (m, 2H), 2.03 (br.s, 1H), 2.32 (br.s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.95 (s, 5H), 3.61-3.68 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.14 (d, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.32 (dd, 3H) HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.35 min
31		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 3.17 (br.s, 4H), 3.97 (br.s, 4H), 5.61 (s, 1H), 7.29 (d, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 8.15 (br.d, 1H), 8.48 (d, 3H), 9.61 (br.s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 447 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.38 min
32		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 4.47 (d, 3H), 5.41 (s, 1H), 7.21 (d, 3H), 7.32 (d, 4H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64-7.86 (m, 1H), 8.00-8.16 (m, 1H), 8.24-8.33 (m, 1H), 8.46 (d, 2H), 10.17 (s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.85 min

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
33		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 4.43-4.50 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.52-7.66 (m, 2H), 8.44 (dd, 2H), 10.14 (br.s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.89 min
34		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.22 (d, 1H), 1.26 (d, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.38 (d, 3H), 7.64 (t, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.53 (d, 2H), 8.66-8.73 (m, 3H), 10.26 (s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 434 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.34 min
35		MS (ESIpos): m/z = 433 (M+H) <sup>+</sup> LC/MS (Methode 4): R <sub>t</sub> = 2.90 min
36		<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.04-1.10 (m, 1H), 1.44-1.66 (m, 6H), 2.47-2.62 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.96-3.13 (m, 4H), 5.06 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.91 (s, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.83 (br.s, 1H), 9.55 (br.s, 1H) MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H) <sup>+</sup> HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.61 min

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
37		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.22-1.28 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.17 (s, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.92-4.02 (m, 2H) 5.26 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.71 (br.s, 1H), 10.05 (br.s, 1H) HPLC (Methode 1): R <sub>t</sub> = 3.57 min
38		MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H) <sup>+</sup> LC-MS (Methode 4): R <sub>t</sub> = 2.30 min

**Beispiel 39**

N-(2-Amino-4,5'-bipyrimidin-6-yl)-N-[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl]amin



5

10

100 mg (0.253 mmol) der Verbindung Beispiel XI werden in 10 ml Dimethylformamid vorgelegt und mit 350 mg (2.53 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es werden 52.13 mg (2.53 mmol) 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin und 20.7 mg (0.025 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen-dichlorpalladium(II)-komplex mit Dichlormethan im Argongegenstrom zugegeben. Die Reaktionslösung färbt sich nach kurzer Zeit schwarz. Es wird über Nacht bei 120°C

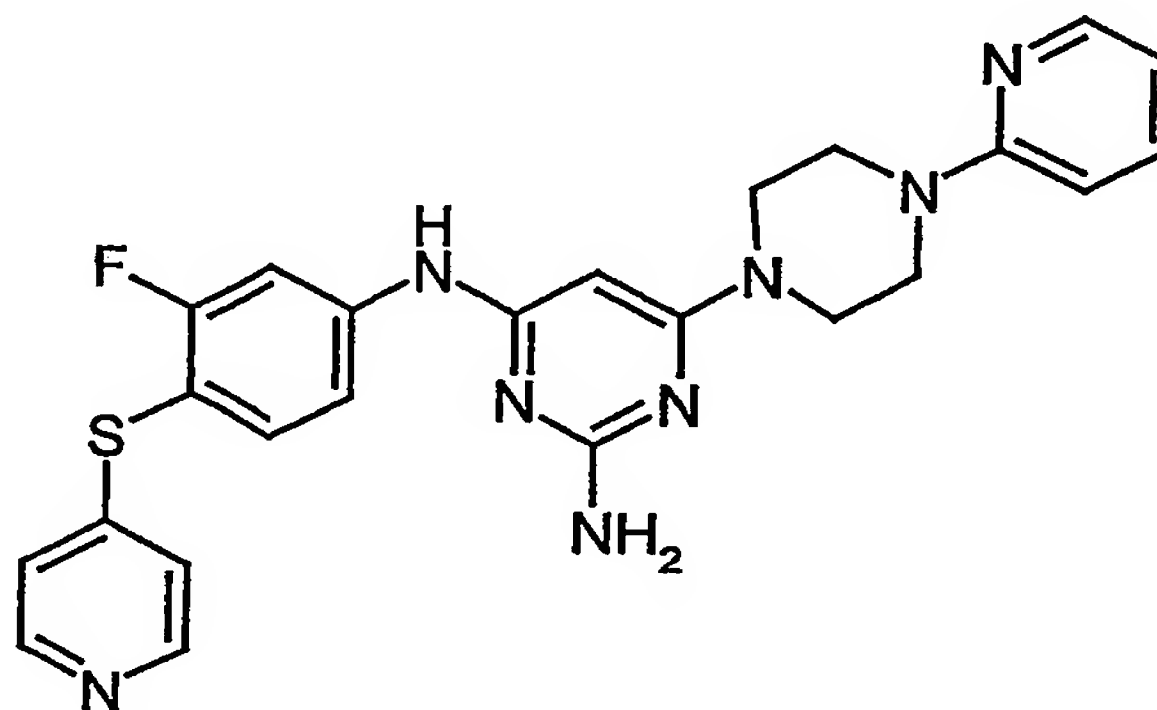
gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit ca. 30 ml Ethylacetat verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel 60 (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol 20:1) und anschließend über eine präparative HPLC gereinigt.

Man erhält 9 mg (8% d. Th.) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6.66 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.55-7.65 (m, 2H), 8.40 (dd, 1H), 8.50 (br.s, 2H), 9.25 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 10.26 (br.s, 1H)  
MS (ESIpos): m/z = 392 (M+H)<sup>+</sup>  
HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 3.53 min

#### 15 Beispiel 40

N-{2-Amino-6-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-4-pyrimidinyl}-N-[3-fluor-4-(4-pyridinyl-sulfanyl)phenyl]amin



20

34.78 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI werden in 0.5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 32.6 mg (0.2 mmol) 1-(2-Pyridinyl)piperazin und 25.8 mg (0.2 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Es wird über Nacht bei 120°C

gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung zuerst über eine LCMS gereinigt, anschließend noch einmal über eine UV/HPLC.

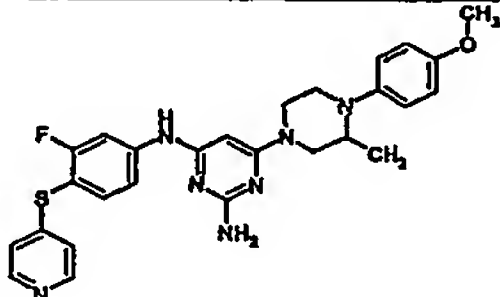
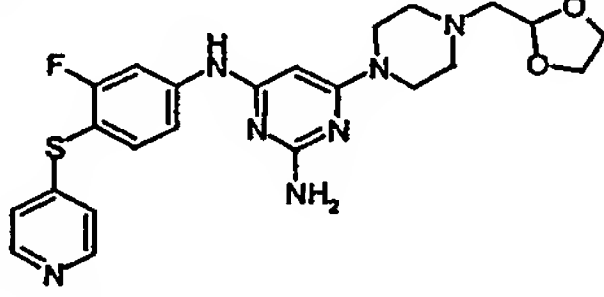
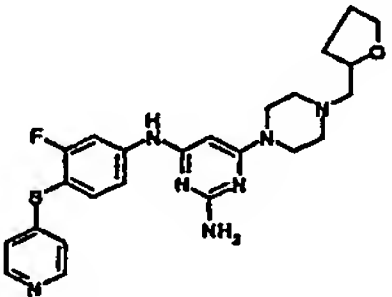
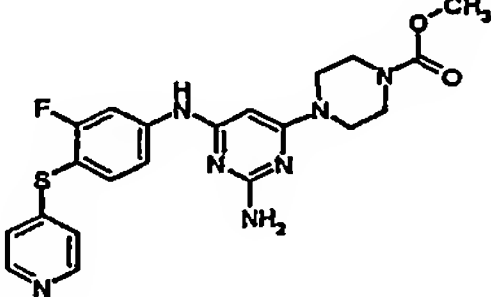
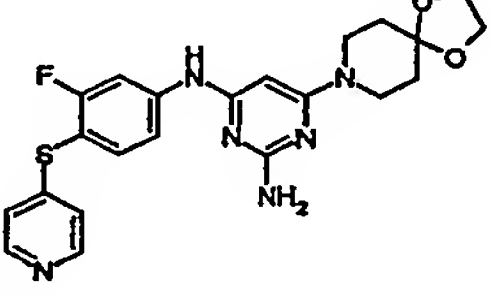
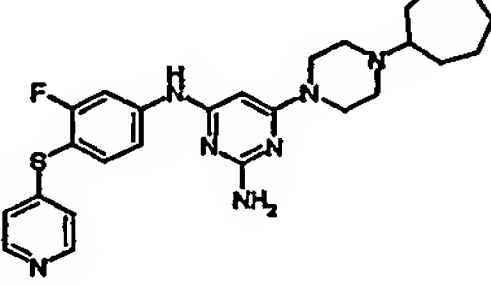
Es werden 13.1 mg (20 % d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 1.30$  min

5 MS (ESIpos):  $m/z = 475$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel 40 beschriebenen Vorschrift aus Beispiel XVI und den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

10

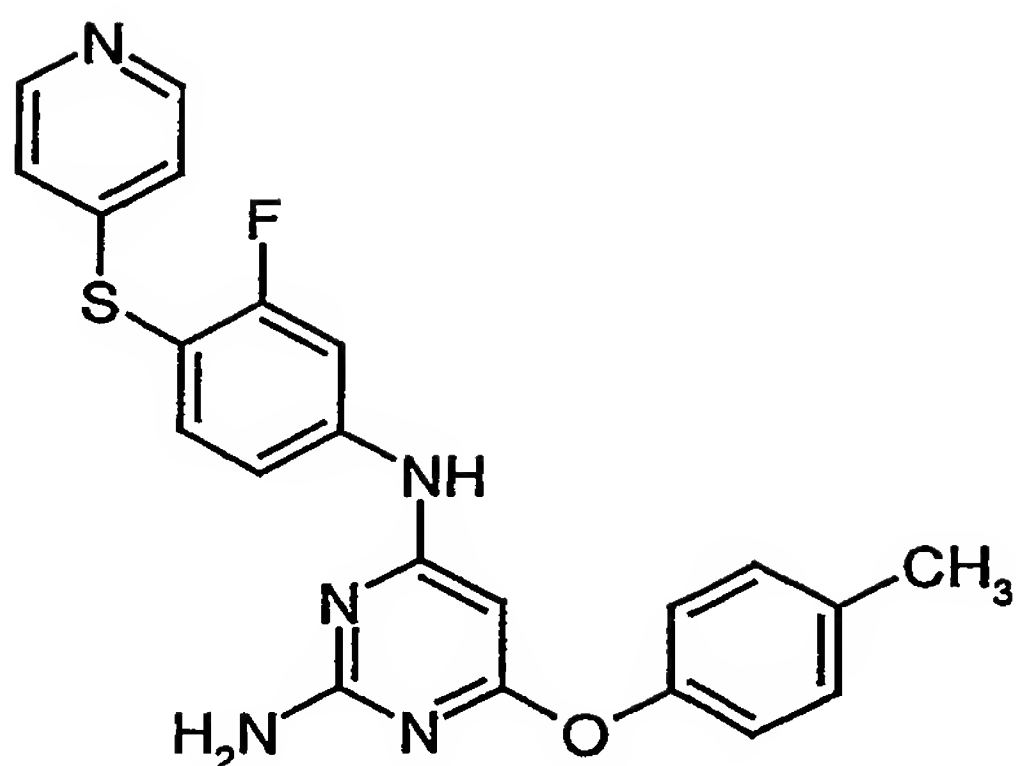
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
41		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.80$ min MS (ESIpos): $m/z = 518$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
42		LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.70$ min MS (ESIpos): $m/z = 484$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
43		LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.70$ min MS (ESIpos): $m/z = 482$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
44		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.40$ min MS (ESIpos): $m/z = 456$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
45		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.40$ min MS (ESIpos): $m/z = 455$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
46		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.20$ min MS (ESIpos): $m/z = 494$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
47		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.10$ min MS (ESIpos): $m/z = 488$ (M+H) <sup>+</sup>
48		LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.50$ min MS (ESIpos): $m/z = 426$ (M+H) <sup>+</sup>
49		LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.30$ min MS (ESIpos): $m/z = 466$ (M+H) <sup>+</sup>
50		LC-MS (Methode 4): $R_t = 0.50$ min MS (ESIpos): $m/z = 466$ (M+H) <sup>+</sup>
51		LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.90$ min MS (ESIpos): $m/z = 488$ (M+H) <sup>+</sup>
52		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.30$ min MS (ESIpos): $m/z = 528$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 53**

N-[2-Amino-6-(4-methylphenoxy)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl]amin





30 mg (0.086 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI werden mit 37.31 mg  
(0.345 mmol) p-Kresol und 9.679 mg (0.173 mmol) festem Kaliumhydroxid gut  
5 vermengt und unter Argon als Schmelze für 3 Stunden bei 150°C gerührt. Zur Auf-  
arbeitung wird die Schmelze über eine Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit  
Dichlormethan/ Methanol 95:5 gereinigt.

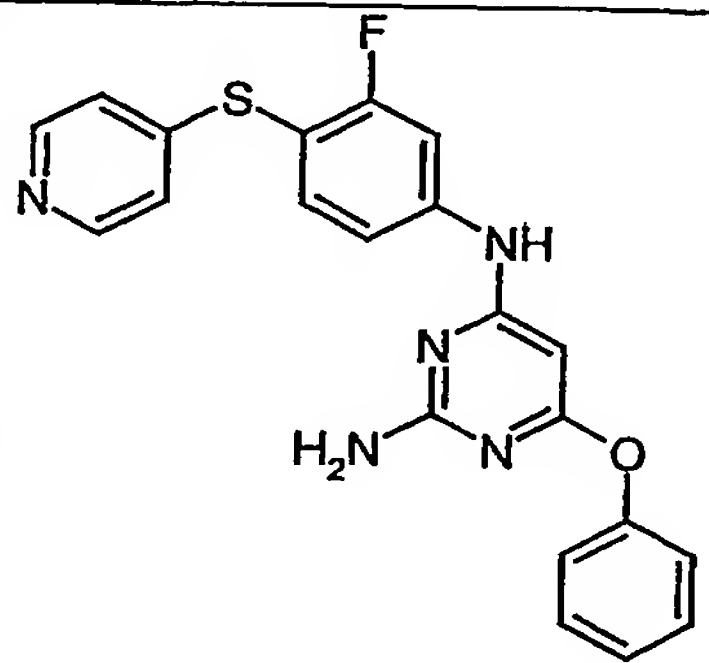
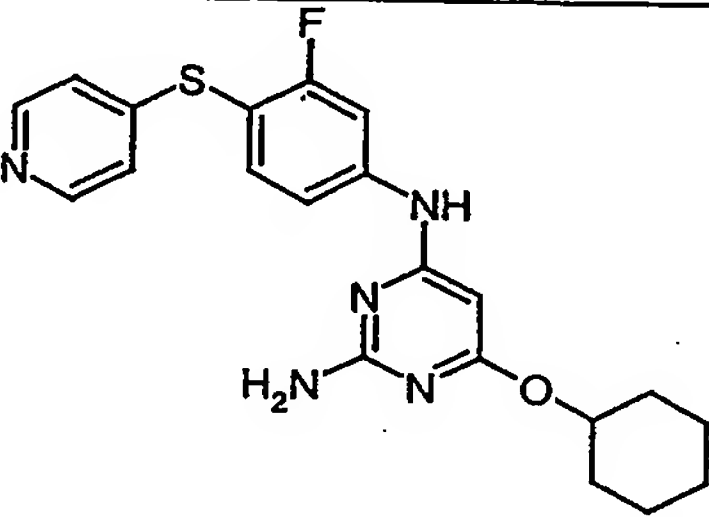
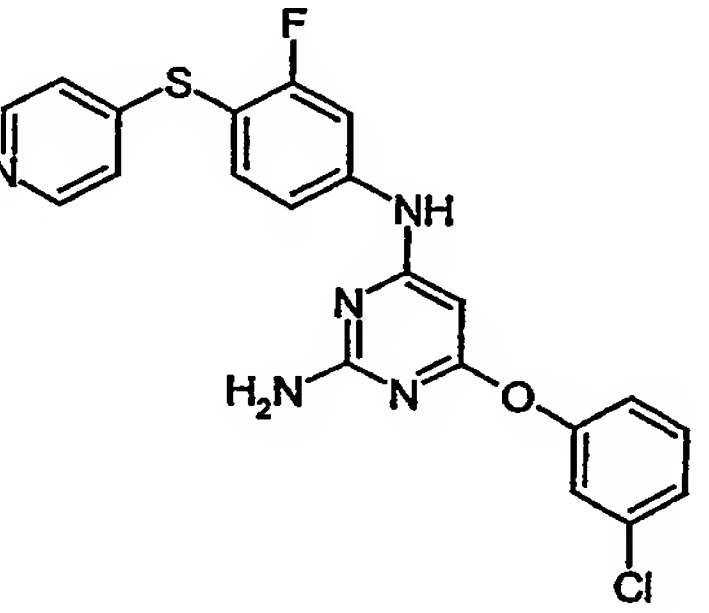
Es werden 15 mg (41 % d. Th.) Produkt erhalten.

10

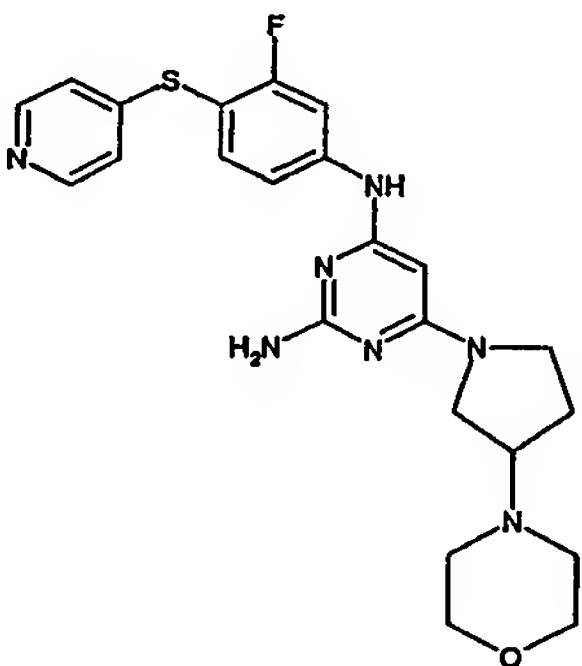
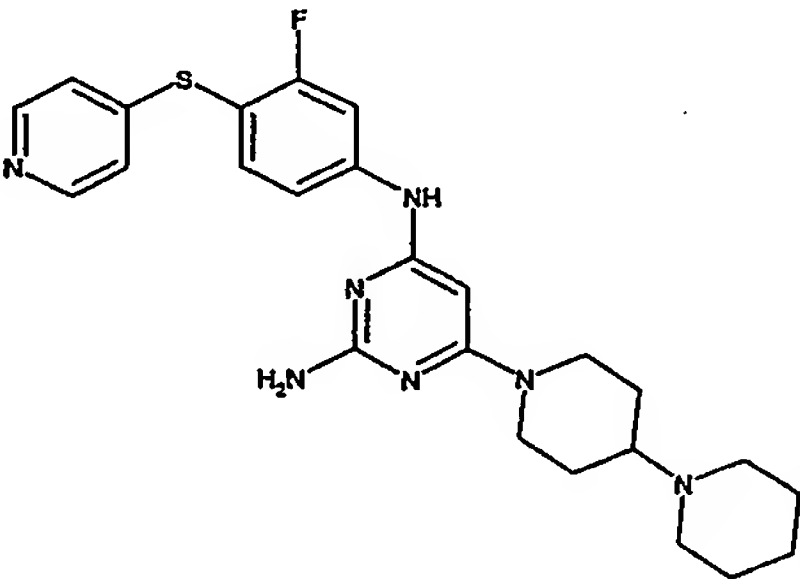
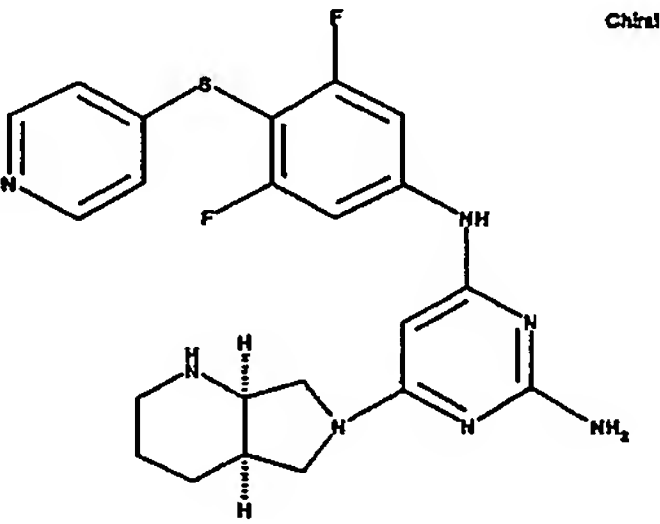
LC-MS (Methode ):  $R_t = 2.40$  min

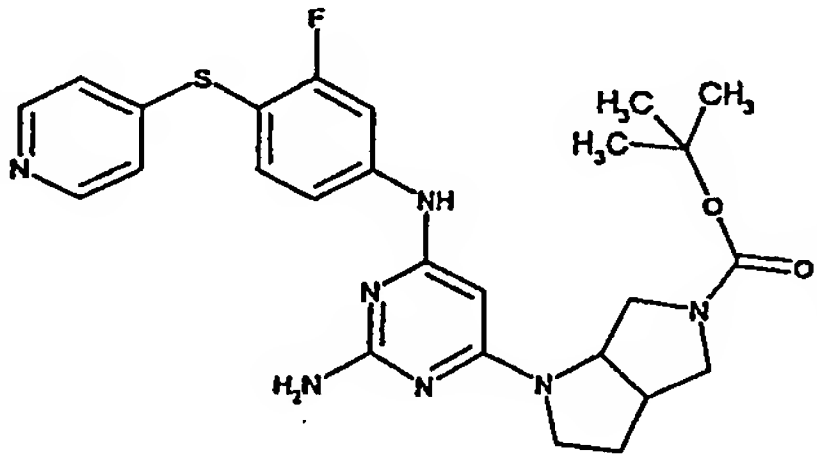
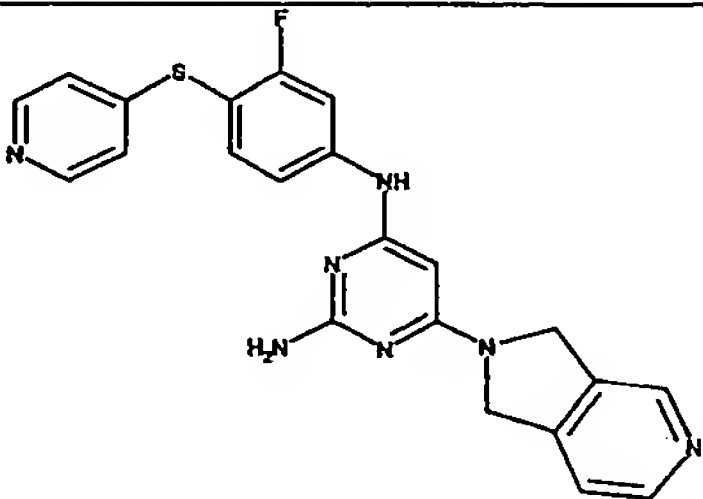
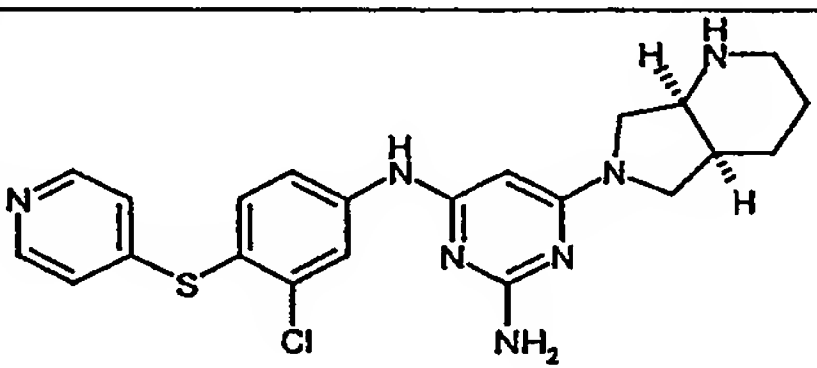
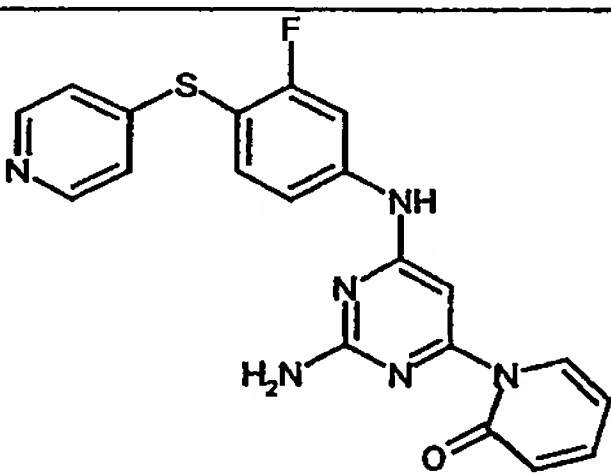
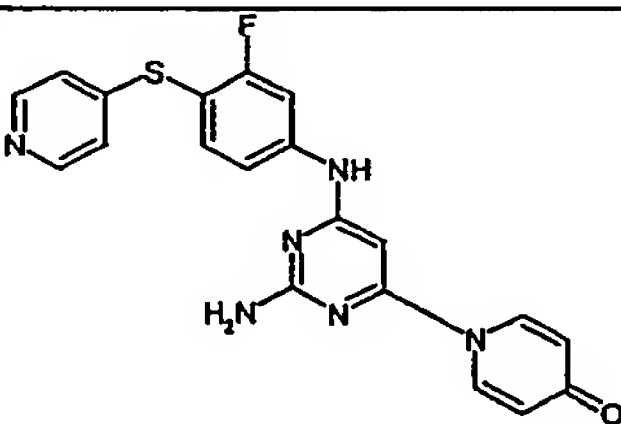
MS (ESIpos):  $m/z = 420$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel  
15 53 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen herge-  
stellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
54		LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.20$ min MS (ESIpos): $m/z = 406$ (M+H) <sup>+</sup>
55		LC/MS (Methode 10): $R_t = 2.27$ min MS(ESIpos): $m/z = 412$ (M+H) <sup>+</sup>
56		LC/MS (Methode 10): $R_t = 2.56$ min MS(ESIpos): $m/z = 440$ (M+H) <sup>+</sup>

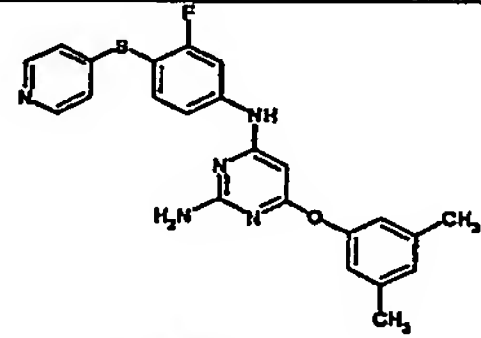
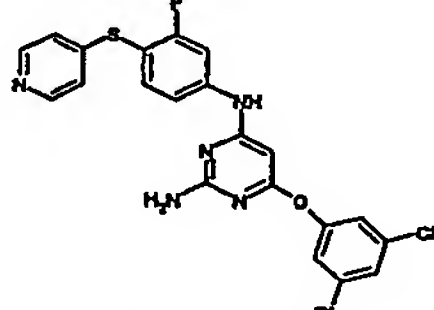
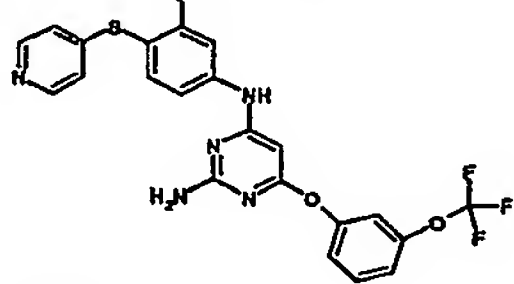
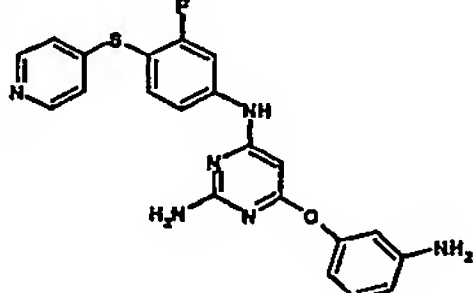
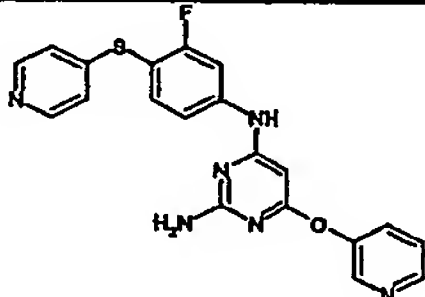
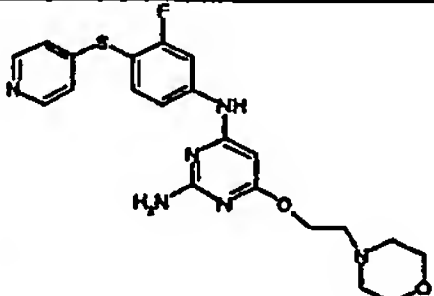
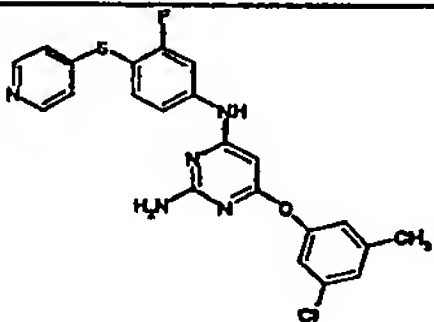
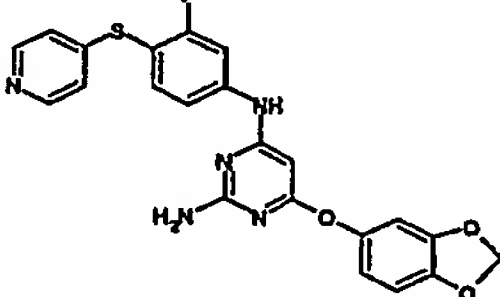
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel 17 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
57		HPLC (Methode 1): $R_t = 3.20$ min MS (ESIpos): $m/z = 468$ (M+H) <sup>+</sup>
58		HPLC (Methode 1): $R_t = 3.30$ min MS (ESIpos): $m/z = 480$ (M+H) <sup>+</sup>
59	 Chiral	HPLC (Methode 1): $R_t = 3.42$ min MS (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H) <sup>+</sup> MS (ESIneg): $m/z = 454$ (M+H) <sup>-</sup>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
60		HPLC (Methode 1): $R_t = 3.90$ min MS (ESIpos): $m/z = 524$ (M+H) <sup>+</sup>
61		LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.85$ min HPLC (Methode 1): $R_t = 3.30$ min
62		LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.77$ min MS (ESIpos): $m/z = 454$ (M+H) <sup>+</sup>
63		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.63$ min MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H) <sup>+</sup>
64		LC-MS (Methode 15): $R_t = 1.59$ min MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H) <sup>+</sup>

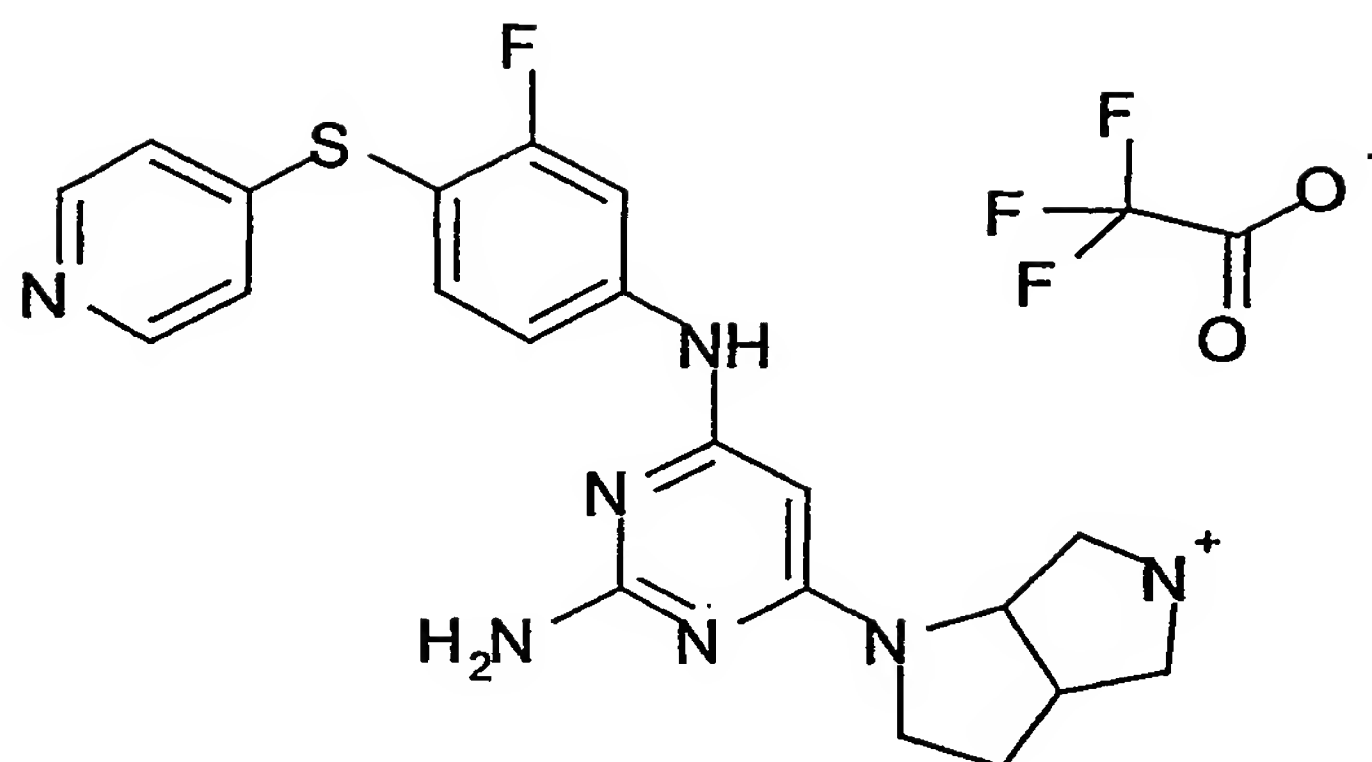
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der für Beispiel 53 beschriebenen Vorschrift aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
65		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.67$ min MS (ESIpos): $m/z = 458$ (M+H) <sup>+</sup>
66		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.40$ min MS (ESIpos): $m/z = 420$ (M+H) <sup>+</sup>
67		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.34$ min MS (ESIpos): $m/z = 424$ (M+H) <sup>+</sup>
68		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.29$ min MS (ESIpos): $m/z = 436$ (M+H) <sup>+</sup>
69		LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.65$ min MS (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H) <sup>+</sup>
70		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.44$ min MS (ESIpos): $m/z = 442$ (M+H) <sup>+</sup>
71		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.37$ min MS (ESIpos): $m/z = 451$ (M+H) <sup>+</sup>
72		LC-MS (Methode 5): $R_t = 4.30$ min MS (ESIpos): $m/z = 458$ (M+H) <sup>+</sup>
73		LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.10$ min MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H) <sup>+</sup>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
74		LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.30$ min MS (ESIpos): $m/z = 434$ (M+H) <sup>+</sup>
75		LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.48$ min MS (ESIpos): $m/z = 474$ (M+H) <sup>+</sup>
76		LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.38$ min MS (ESIpos): $m/z = 490$ (M+H) <sup>+</sup>
77		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.70$ min MS (ESIpos): $m/z = 421$ (M+H) <sup>+</sup>
78		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.63$ min MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H) <sup>+</sup>
79		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.02$ min MS (ESIpos): $m/z = 443$ (M+H) <sup>+</sup>
80		LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.49$ min MS (ESIpos): $m/z = 454$ (M+H) <sup>+</sup>
81		LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.19$ min MS (ESIpos): $m/z = 450$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 82**

1-(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl]amino}-4-pyrimidinyl)-octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-ium Trifluoracetat



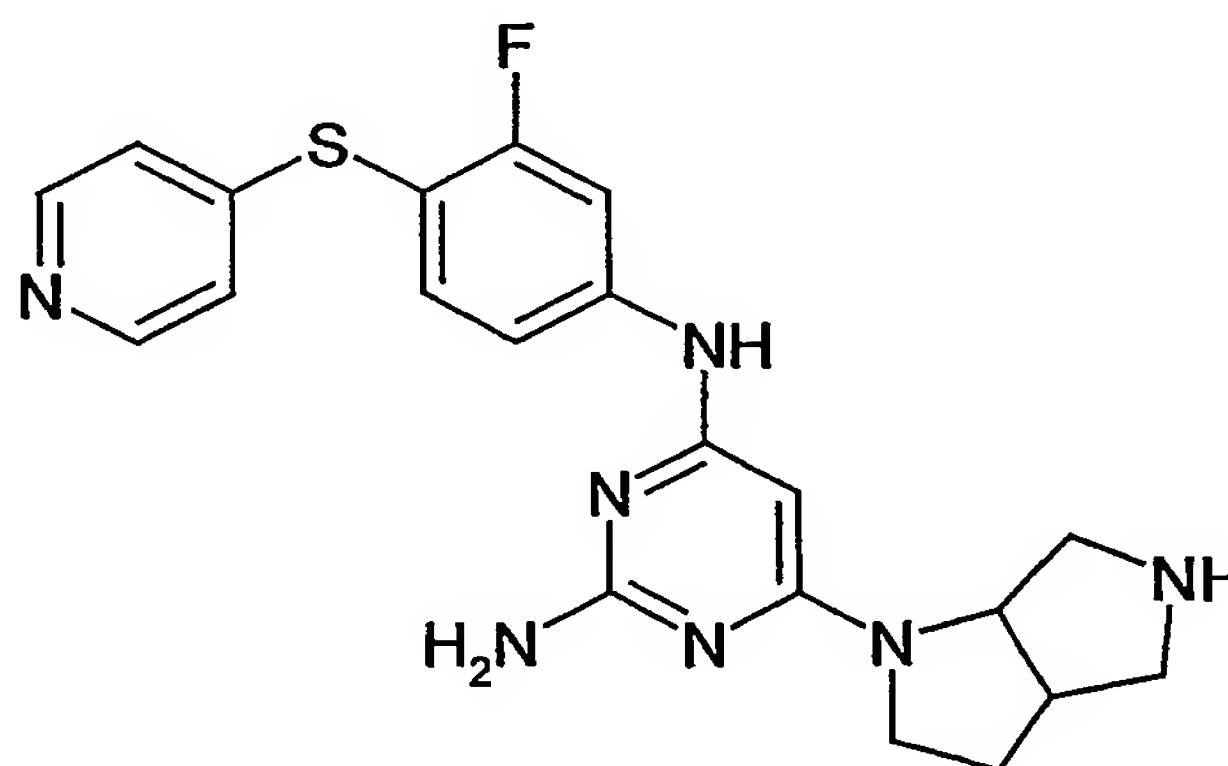
35 mg (0.067 mmol) tert.-Butyl-1-(3-Amino-5-{[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)-  
phenyl]amino}phenyl)hexahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5(1H)-carboxylat (aus Beispiel  
5 60) werden in 1.25 ml Dichlormethan/Trifluoressigsäure (1/1) 30 min gerührt. Die  
Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingengt.

Man erhält 35 mg (97 % d. Th.) des Produktes.

10 HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.20$  min .  
MS (ESIpos):  $m/z = 424$  (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 83

15 1-(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl]amino}-4-pyrimidinyl)-  
octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol



100 mg (0.86 mmol) 1-(2-Amino-6-{[3-fluor-4-(4-pyridinylsulfanyl)phenyl]amino}-  
4-pyrimidinyl)octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-ium Trifluoracetat werden in 40 ml  
Dichlormethan/Methanol (20:1) gelöst und mit 40 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung  
5 ausgeschüttelt, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im  
Vakuum einrotiert.

Man erhält 53 mg (67 % d. Th.) des Produktes.

10 LC-MS (Methode13):  $R_t = 1.55$  min  
MS (ESIpos):  $m/z = 424$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>



**B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

In einem in vitro-Assay mit rekombinanter Rho-Kinase-II wird die Hemmung des Enzyms untersucht. Die gefäßrelaxierende Wirkung wird an Phenylephrin-induzierten Kontraktionen isolierter Ringe der Kaninchen-Arteria-Saphena bestimmt. Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen kann durch Untersuchung der blutdrucksenkenden Wirkung an narkotisierten Ratten gezeigt werden.

**10 Hemmung der rekombinanten Rho-Kinase II (ROK $\alpha$ )**

Die Aktivität der Rho-Kinase wird durch den Einbau von  $^{33}\text{P}$ -Phosphat in ein Substratpeptid bestimmt. Dazu wird kommerziell erhältliche Rho-Kinase II (Upstate Biotechnology) in Gegenwart des S6 Phosphate-Acceptor-Peptides mit den Testsubstanzen oder einer Lösungsmittelkontrolle 10 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird die Kinase-Reaktion durch Zugabe von  $^{33}\text{P}$ -markiertem ATP gestartet. Nach 20 min bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_3\text{PO}_4$  gestoppt. Aliquots werden auf Filter pipettiert, die Filter gewaschen und anschließend mit Scintillator beschichtet. Die Radioaktivität der am Filter gebundenen  $^{33}\text{P}$ -markierten Peptide wird in einem Micro-Beta-Counter gemessen. Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert entspricht der Konzentration einer Testsubstanz bei welcher der Rho-Kinase katalysierte Einbau von  $^{33}\text{P}$  in das Peptid im Vergleich zu einer Lösungsmittelkontrolle um 50 % gehemmt ist. Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	$\text{IC}_{50}$ (nM)
1	7
20	11
22	6
56	70
59	5

**Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro**

- 3 mm breite Ringe der isolierten Kaninchen-Arteria-Saphena werden einzeln in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht.
- 5 Der Gefäßtonus wird isometrisch erfasst und registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von  $3 \times 10^{-8}$  g/ml Phenylephrin induziert und nach 4 min wieder ausgewaschen. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz mit jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung vorinkubiert und die darauffolgende Kontraktion mit der Höhe der letzten Kontrollkontraktion verglichen. Es
- 10 wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ). Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	$IC_{50}$ (nM)
1	760
20	1700
22	900
59	360

15 **Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten**

- Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Sub-
- 20 stanzen werden als Lösungen entweder oral mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht.

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg  
5 Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen,  
Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung  
(m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit  
dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen  
Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die  
15 Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel  
20 (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

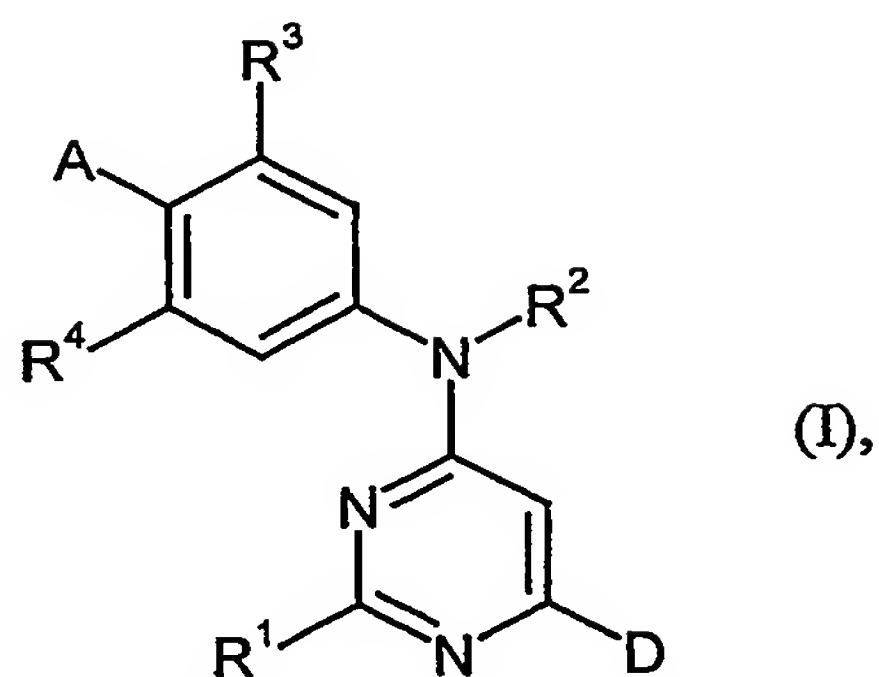
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml  
orale Suspension.

25 **Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension  
zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der  
Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel



5

worin

$R^1$  Amino oder Hydroxy bedeutet,

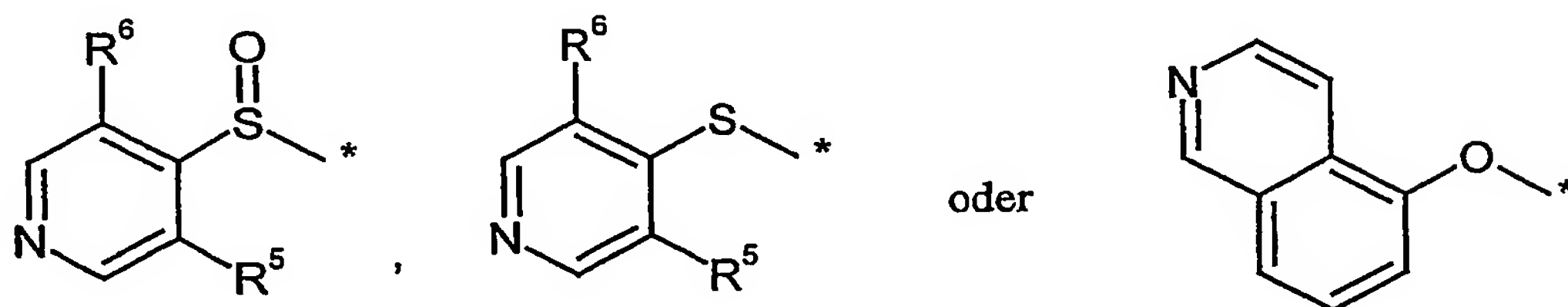
10

$R^2$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Cyano, Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

15

A einen Rest



bedeutet, worin

20

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

D (1) einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von

5 Phenyl, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbonylamino, Hydroxymethyl, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxymethyl oder 1,2-Dioxymethylen substituiert ist,

10 Chinolin, Isochinolin, Indol oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 2 oder 3 Stickstoffatomen, wobei die Ringe jeweils über ein Kohlenstoffatom verknüpft sind,

Pyridylmethyl, 2-Oxo-2H-pyridin-1-yl, 4-Oxo-4H-pyridin-1-yl, die ihrerseits durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, und

15 Pyridyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist,

oder

20 (2) einen Rest \*-OR<sup>7</sup> bedeutet,

worin

25 R<sup>7</sup> Phenyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, die ihrerseits durch Hydroxy und/oder \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein können, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; Fluor, Chlor oder 1,2-Dioxymethylen substituiert sein kann,

- 95 -

3- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit einem Stickstoffatom, das durch Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl substituiert sein kann,

5

5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Stickstoffatomen,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, die ihrerseits durch Hydroxy oder \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein können,

10

Thienyl, Furyl, Pyridylmethyl, Naphthyl oder Benzyl bedeutet,

worin

15

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander: Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, bedeuten

20

oder

25

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe N-H oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl im Ring aufweisen kann,

oder

30

(3) einen Rest \*-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

$R^{10}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet und

5  $R^{11}$  einen Rest  $^{*}-(CH_2)_x$ -Phenyl, wobei Phenyl bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann, oder  $^{*}-(CH_2)_y$ -E bedeutet,

10 worin

x 1, 2 oder 3 bedeutet,

y 0, 1, 2 oder 3 bedeutet und

15

E Pyrrolidin oder Piperidin, die ihrerseits durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können, oder Pyridyl, das bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

20

oder

25

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch  $^{*}NR^{12}R^{13}$ , 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, durch Hydroxy oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiertes  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl substituiert ist,

30

worin

5  $R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl bedeuten oder

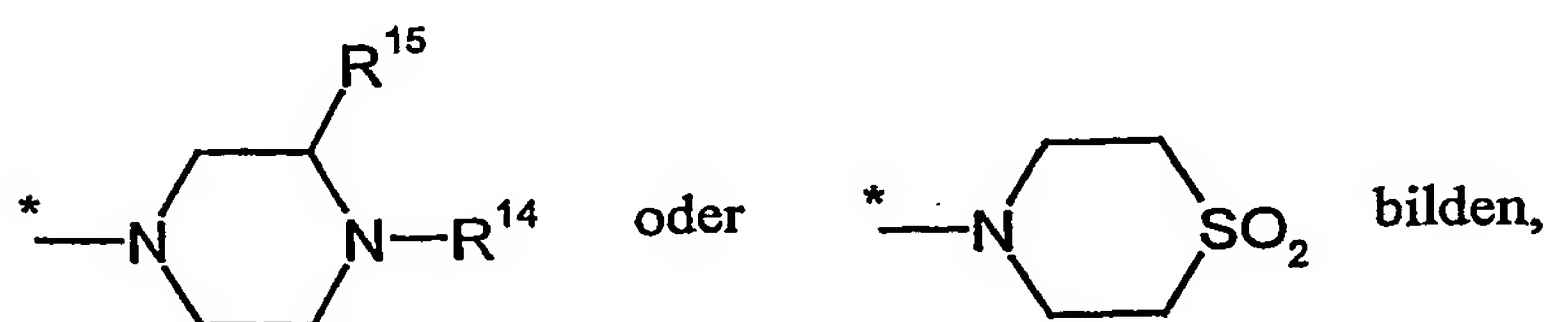
10  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

oder

15  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

oder

25  $R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest





- 98 -

worin

$R^{14}$  (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, oder  
\*-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-G bedeutet,

5

worin

z 0 oder 1 bedeutet und

10

G (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Pyridyl, gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiertes Phenyl, Tetrahydrofuran oder 1,3-Dioxolan bedeutet,

15

und

$R^{15}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

25

$R^1$  Amino bedeutet,

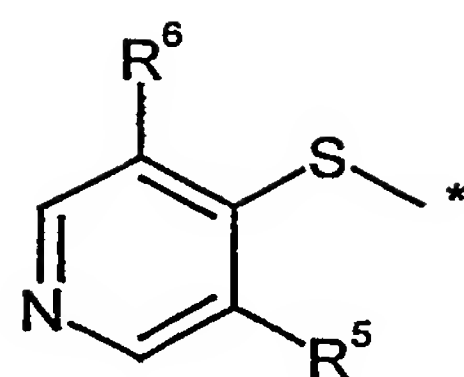
$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

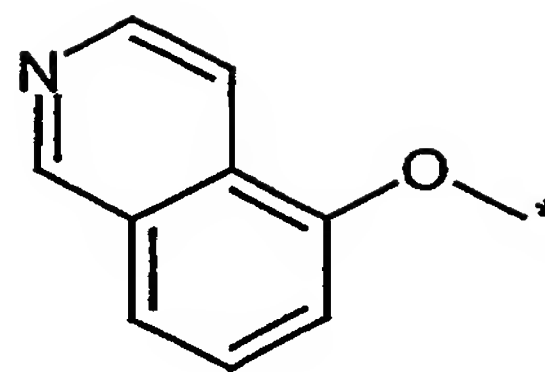
30

A einen Rest

- 99 -



oder



bedeutet,

worin

5

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff bedeuten,

D (1) einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von

10

Phenyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbonylamino, Hydroxymethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxymethyl oder 1,2-Dioxymethylen substituiert ist,

15

Chinolin, Indol oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 2 oder 3 Stickstoffatomen, wobei die Ringe jeweils über ein Kohlenstoffatom verknüpft sind,

Pyridylmethyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

und

20

Pyridyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert ist,

oder

25

(2) einen Rest \*-OR<sup>7</sup> bedeutet,

worin

$R^7$  Phenyl, das durch Fluor, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder 1,2-Dioxymethylen substituiert sein kann,

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, die ihrerseits durch Hydroxy oder \*-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiert sein können,

Naphthyl oder Benzyl bedeutet,

10 worin

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten

15 oder

20 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe N-H oder N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl im Ring aufweisen kann,

oder

25 (3) einen Rest \*-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> bedeutet,

worin

30 R<sup>10</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet und

R<sup>11</sup> einen Rest  $^{*}-(CH_2)_x$ -Phenyl, wobei Phenyl bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, oder  $^{*}-(CH_2)_y$ -E bedeutet,

5

worin

x 1 oder 2 bedeutet,

10

y 0, 1 oder 2 bedeutet und

15

E Pyrrolidin oder Piperidin, die ihrerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, oder Pyridyl, das bis zu vierfach, unabhängig voneinander, durch Fluor, Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

oder

20

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch  $^{*}NR^{12}R^{13}$ , 1,1-Dioxymethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-methyl substituiert ist,

25

worin

- 102 -

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl bedeuten

5

oder

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10

oder

15

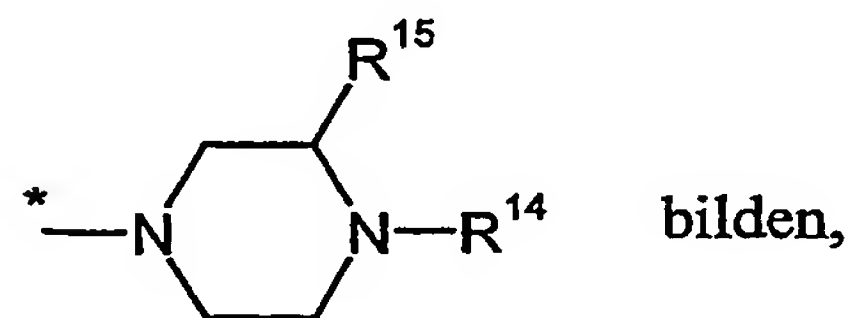
$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

20

oder

25

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest



worin

- 103 -

$R^{14}$  (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Tetrahydrofuran-2-yl-methyl bedeutet

5

und

$R^{15}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10

### 3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1

worin

15

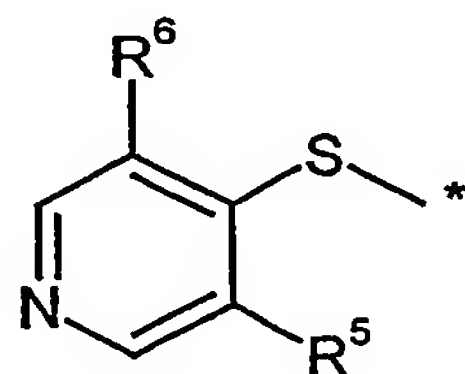
$R^1$  Amino bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff bedeutet,

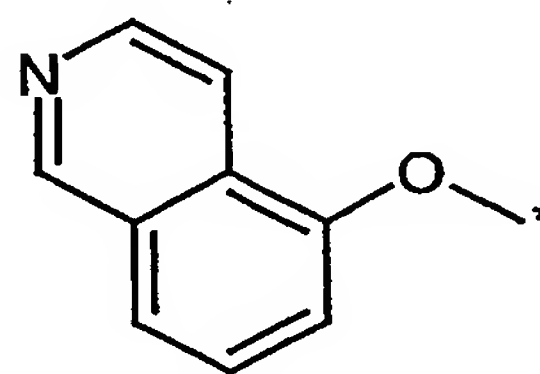
$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

20

A einen Rest



oder



bedeutet,

worin

25

$R^5$  und  $R^6$  Wasserstoff bedeuten,

D (1) einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von

Chinolin, Indol, Pyrazin, Pyridazin und Triazin, wobei die Ringe jeweils über ein Kohlenstoffatom verknüpft sind,

5

oder

(2) einen Rest  $*-OR^7$  bedeutet,

10

worin

$R^7$  Phenyl, das durch Fluor, Chlor,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder 1,2-Dioxymethylen substituiert sein kann,

15

$(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, die ihrerseits durch Hydroxy oder  $*-NR^8R^9$  substituiert sein können, bedeutet,

worin

20

$R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten

oder

25

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin- oder Piperazinring bilden, wobei das zweite Stickstoffatom des Piperazinringes durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann,

30

oder

(3) einen Rest  $*-NR^{10}R^{11}$  bedeutet,

5

worin

$R^{10}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet und

$R^{11}$  einen Rest  $*(CH_2)_y-E$  bedeutet,

10

worin

y 0 oder 1 bedeutet und

15

E Pyrrolidin oder Pyridyl, die ihrerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, bedeutet,

oder

20

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidinring bilden, die durch  $*-NR^{12}R^{13}$ , 1,1-Dioxymethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxymethyl substituiert ist,

25

worin



- 106 -

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl bedeuten oder

5

$R^{12}$  und  $R^{13}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

oder

10

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 8- bis 10-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatomen aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

15

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

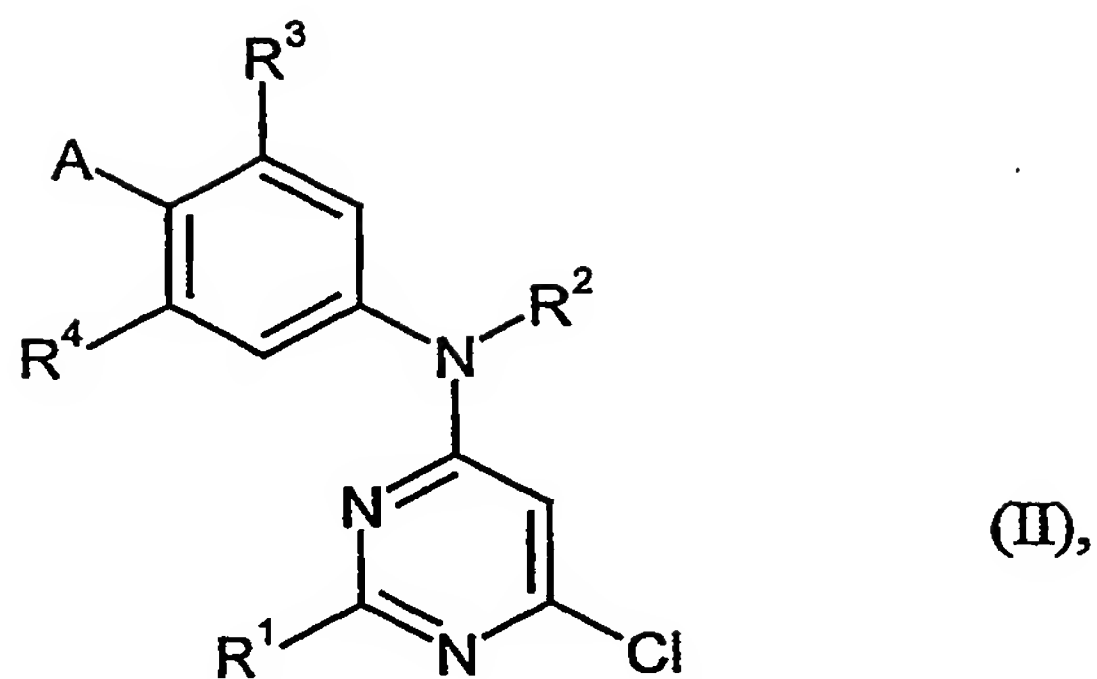
20

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

25

- 107 -



worin

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

5

mit Verbindungen der Formel (III)



10

worin

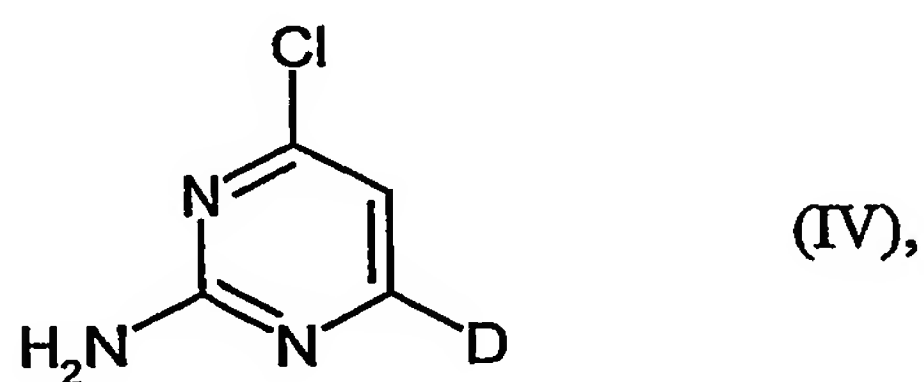
D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

X<sup>1</sup> für Wasserstoff oder \*-B(OH)<sub>2</sub> steht,

15

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



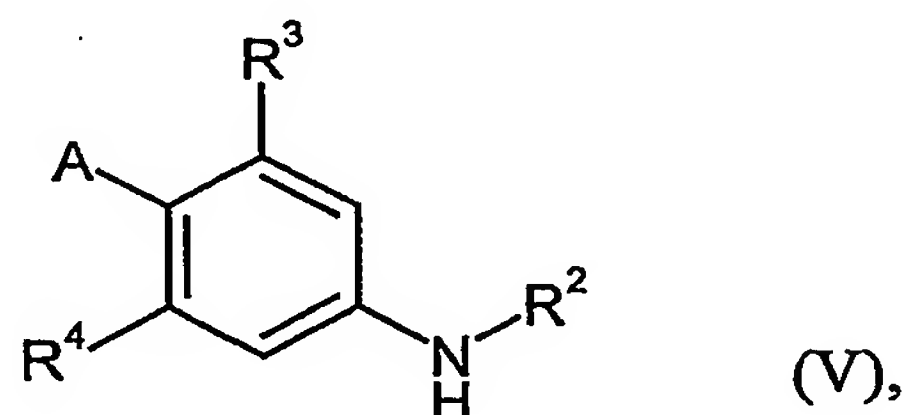
20

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der Formel (V)

5



worin

A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

10

umsetzt.

15

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen Hilfsstoff.

20

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No  
PCT/EP 03/05827

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D405/14 C07D487/04 C07D498/04  
C07D471/04 C07D498/10 C07D491/10 A61K31/506 A61P9/00  
//(C07D487/04,209:00,209:00),(C07D498/04,265:00,209:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 03 062227 A (PLUEMPE HANS ;HATOUM-MOKDAD HOLIA (US); BOYER STEPHEN (US); DUMAS) 31 July 2003 (2003-07-31) claims 1-5 ---	1-8
E	WO 03 062225 A (BENNABI SAMIR ;FEURER ACHIM (DE); PLUEMPE HANS (DE); HATOUM-MOKDAD) 31 July 2003 (2003-07-31) claims 1-15 ---	1-8
A	US 3 478 030 A (SHORT JAMES HAROLD) 11 November 1969 (1969-11-11) cited in the application column 1, line 13 - line 42; claim 1 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2003

Date of mailing of the international search report

16/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/EP 03/05827

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 (C07D471/04, 211:00, 209:00), (C07D498/10, 265:00, 209:00),  
(C07D491/10, 317:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 432 493 A (SHORT JAMES HAROLD) 11 March 1969 (1969-03-11) cited in the application column 1, line 15 - line 24; claim 1 ---	1-8
A	WO 01 28561 A (ALI AMJAD ; GRAHAM DONALD W (US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE) 26 April 2001 (2001-04-26) page 1, line 18 - line 28; claim 1 -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

8 September 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/EP 03/05827

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03062227	A	31-07-2003	WO 03062227 A1	31-07-2003
WO 03062225	A	31-07-2003	WO 03062225 A1	31-07-2003
US 3478030	A	11-11-1969	NONE	
US 3432493	A	11-03-1969	NONE	
WO 0128561	A	26-04-2001	AU 1212501 A WO 0128561 A1	30-04-2001 26-04-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 03/05827

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D405/14 C07D487/04 C07D498/04  
C07D471/04 C07D498/10 C07D491/10 A61K31/506 A61P9/00  
//(C07D487/04,209:00,209:00),(C07D498/04,265:00,209:00),

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 03 062227 A (PLUEMPE HANS ;HATOUM-MOKDAD HOLIA (US); BOYER STEPHEN (US); DUMAS) 31. Juli 2003 (2003-07-31) Ansprüche 1-5	1-8
E	WO 03 062225 A (BENNABI SAMIR ;FEURER ACHIM (DE); PLUEMPE HANS (DE); HATOUM-MOKDAD) 31. Juli 2003 (2003-07-31) Ansprüche 1-15	1-8
A	US 3 478 030 A (SHORT JAMES HAROLD) 11. November 1969 (1969-11-11) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 13 - Zeile 42; Anspruch 1	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

vanVoorst tot Voorst, M



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ... s Aktenzeichen

PCT/EP 03/05827

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 (C07D471/04, 211:00, 209:00), (C07D498/10, 265:00, 209:00),  
(C07D491/10, 317:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie\*

Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile

Betr. Anspruch Nr.

A

US 3 432 493 A (SHORT JAMES HAROLD)  
11. März 1969 (1969-03-11)  
in der Anmeldung erwähnt  
Spalte 1, Zeile 15 - Zeile 24; Anspruch 1

1-8

A

WO 01 28561 A (ALI AMJAD ; GRAHAM DONALD W  
(US); MERCK & CO INC (US); TAYLOR GAYLE)  
26. April 2001 (2001-04-26)  
Seite 1, Zeile 18 - Zeile 28; Anspruch 1

1-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

8. September 2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

vanVoorst tot Voorst, M



# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Il s Aktenzeichen

PCT/EP 03/05827

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03062227	A	31-07-2003	WO	03062227 A1	31-07-2003
WO 03062225	A	31-07-2003	WO	03062225 A1	31-07-2003
US 3478030	A	11-11-1969	KEINE		
US 3432493	A	11-03-1969	KEINE		
WO 0128561	A	26-04-2001	AU	1212501 A	30-04-2001
			WO	0128561 A1	26-04-2001